

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirdametinib (Ezmekly®)

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Modul 3 A

*Monotherapie 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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	68
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	77
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	81

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	82
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Eingeschlossene Quellen für Prävalenz des NF1 in Europa.....	24
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-3: Ableitung der Zielpopulation von Mirdametinib.....	30
Tabelle 3-4 Vergleich der Herleitung der Patientenzahlen – Mirdametinib vs. Selumetinib ..	32
Tabelle 3-5: Prävalenz von NF1 und Anzahl der Patienten ab 2 Jahren mit NF1 und symptomatischem, inoperablem PN in der GKV innerhalb der nächsten 5 Jahre in Deutschland.....	33
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	33
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-9: Empfohlenes Dosierungsschema von Mirdametinib basierend auf der Körperoberfläche.....	46
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	50
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	51
Tabelle 3-14: Jahrestherapienkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) [4]	52
Tabelle 3-15: Beschreibung routinemäßiger Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken.....	69
Tabelle 3-16: Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen.....	71
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	78
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Die Rolle von Neurofibromin im MAPK-Signalweg.....	13
Abbildung 3-2: Patientenbilder aus ReNeu Studie vor (links) und nach (rechts) Behandlung mit Mirdametinib	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CT	Computertomographie
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i> (extrazellulär regulierte Kinase)
EU	Europäische Union
GDP	Guanosindiphosphat
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog
GTP	Guanosintriphosphat
IU	<i>International Unit</i>
KOF	Körperoberfläche
LLN	<i>lower limit of normal</i>
LPFV	<i>last patient first visit</i>
LPI	<i>last patient in</i>
LTFU	<i>Long-Term Follow-Up</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
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 Nervenscheidenentumor)
MRT	Magnetresonanztomographie
NF1	Neurofibromatose Typ 1
ODD	<i>Orphan Drug Designation</i> (Status als Arzneimittel für seltene Krankheiten)
ORR	<i>Objective response rate</i> (Objektive Ansprechrate)
PN	Plexiformes Neurofibrom

P-OMAQ	<i>Pediatric Oral Medicines Acceptability Questionnaire</i>
PRO	<i>Patient reported outcome</i> (Patientenberichteter Endpunkt)
Raf	<i>Rapidly growing fibrosarcoma</i>
Ras	<i>Rat sarcoma</i>
REiNS	<i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis</i>
RPED	<i>Retinal Pigment Epithelium Detachment</i> (Pigmentepithelabhebung)
RVO	<i>Retinal Vein Occlusion</i> (Netzhautvenenverschluss)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SmPC	<i>Summary of Product Characteristics</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 [1]. 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat am 15.05.2025 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2025-B-063) nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für den Wirkstoff Mirdametinib stattgefunden [2].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen dieses Abschnittes stammen aus dem SGB V sowie der Verfahrensordnung des G-BA. Es handelt sich um öffentlich zugängliche Regelungen. Die Informationen zur ODD, zur Zulassung und zum Anwendungsgebiet von Mirdametinib sind den Internetseiten der EMA und der SmPC entnommen [3]. Die Vorlage von Nachweisen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT ist aufgrund der ODD nicht erforderlich, womit die weitere Beschreibung der Informationsbeschaffung entfällt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2019. Public summary of opinion on orphan designation N-((R)-2,3-dihydroxypropoxyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-benzamide for the treatment of neurofibromatosis type 1.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-063.
3. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment Report (EPAR) Ezmekly (Mirdametinib) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zusammenfassung

Mirdametinib als Monotherapie ist 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].

Bei der selten auftretenden, genetisch bedingten Erkrankung NF1 können sich entlang der Nervenfasern sogenannte plexiforme Neurofibrome (PN) bilden. Diese meist gutartigen Tumoren sind durch unkontrolliertes, diffuses und plexiformes Wachstum gekennzeichnet. Wenn auch noch nicht sichtbar, können PN bereits bei der Geburt vorhanden sein, und bis ins Jugend- und Erwachsenenalter weiterwachsen. Sie können sich auf umliegendes Gewebe ausdehnen und zu schweren neurologischen Funktionsstörungen, funktionellen Beeinträchtigungen, Schmerzen, Deformationen und Entstellungen führen, was eine hohe Krankheitslast für die Patienten bedeutet [2-4]. Insgesamt ist die Lebensqualität der Patienten mit NF1-assoziierten PN stark eingeschränkt. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko für NF1-Patienten an malignen Krebsarten zu erkranken assoziiert mit einer im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung geringeren Lebenserwartung [5; 6]. Insbesondere besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die maligne Transformation der PN in maligne periphere Nervenscheidenentumoren (MPNST) [4].

Vor der Zulassung von Mirdametinib in der Europäischen Union (EU) einschließlich Deutschland war für Kinder ab 3 Jahre und Jugendliche Selumetinib (Koselugo®) die einzige systemische Therapieoption für symptomatische, inoperable NF1-assoziierte PN jedoch ohne eine alternative Darreichungsform bei Patienten mit Schluckbeschwerden [7]. Für erwachsene Patienten und Kinder zwischen 2 und 3 Jahren stand vor der Zulassung von Mirdametinib keine systemische Therapie zur Verfügung. Deren Behandlung umfasst daher im Rahmen der Best Supportive Care (BSC) regelmäßige Verlaufskontrollen, multimodale Schmerztherapie, Physiotherapie und je nach klinischem Szenario die chirurgische Intervention (Teilresektion) vor allem zur Linderung der Symptome [8].

Folglich besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen Therapien für Patienten mit symptomatischen, inoperablen NF1-assoziierten PN insbesondere für Erwachsene und Kleinkinder zwischen 2 und 3 Jahren, sowie Patienten aller Altersgruppen mit Schluck-

beschwerden. Mirdametinib deckt diesen bestehenden medizinischen Bedarf, indem es eine statistisch signifikante Reduktion des Tumorvolumens in Verbindung mit statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen der Schmerzstärke und der Schmerzbelastung sowie eine Reduktion der sichtbaren Entstellung in relevantem Ausmaß für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren aufweist, was eine relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet, und darüber hinaus für Patienten mit Schluckbeschwerden eine alternative Darreichungsform bietet [1]. Mirdametinib stellt für erwachsene Patienten die erste zugelassene Therapie dar und adressiert damit einen signifikanten therapeutischen Bedarf in der Behandlung der Erwachsenen, die bisher unzureichend behandelt wurden.

Die Bedeutung von Mirdametinib für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 wird durch die ODD der EMA im Zulassungsprozess unterstrichen. Dieser Status wird Arzneimitteln verliehen, die seltene, lebensbedrohliche Erkrankungen oder solche, die zu chronischer Invalidität führen, behandeln. Das Arzneimittel muss einen ungedeckten medizinischen Bedarf decken oder einen entscheidenden Vorteil gegenüber bestehenden Therapien bieten.

Neurofibromatose Typ1 (NF1)

Ätiologie und Risikofaktoren der NF1

Bei der NF1 handelt es sich um eine seltene autosomal-dominant vererbte Multiorganerkrankung mit einem chronisch-progredienten Krankheitsverlauf. Sie wird durch *Loss-of-function* des *NF1*-Gens verursacht und weist verschiedene Erscheinungsformen auf, die mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden sein können [4; 9]. Wichtigster Risikofaktor ist die familiäre Vorbelastung. Da es sich um eine autosomal-dominante Erkrankung handelt, hat jedes Kind eines erkrankten Elternteils eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, eine genetische Mutation zu erben [2]. Obwohl die Krankheit genetisch vererbt wird, hat nur etwa die Hälfte aller Patienten eine positive Familienanamnese. In den übrigen Fällen tritt NF1 sporadisch aufgrund von Neumutationen des *NF1*-Gens auf [10].

Unabhängig von ethnischer Herkunft oder Geschlecht kommt die Krankheit weltweit bei einem von etwa 2.662 Neugeborenen vor [11].

Pathophysiologie der NF1

Das *NF1*-Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 17 (17q11.2) und kodiert für das Tumorsuppressor-Protein Neurofibromin [12]. Dieses wird vor allem im peripheren und zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert. Neurofibromin inaktiviert das Protoonkogen Ras, indem es die intrinsische GTPase-Aktivität des Ras-Proteins verstärkt und die Hydrolyse des gebundenen GTP zu GDP beschleunigt [13; 14]. Aktives Ras-GTP bindet an Raf-Kinasen und

aktiviert auf diese Weise die Ras-Raf-MEK-ERK-Signaltransduktionskaskade. Dies führt zu einer übermäßigen Zellproliferation und Bildung verschiedenster Tumoren [2; 3].

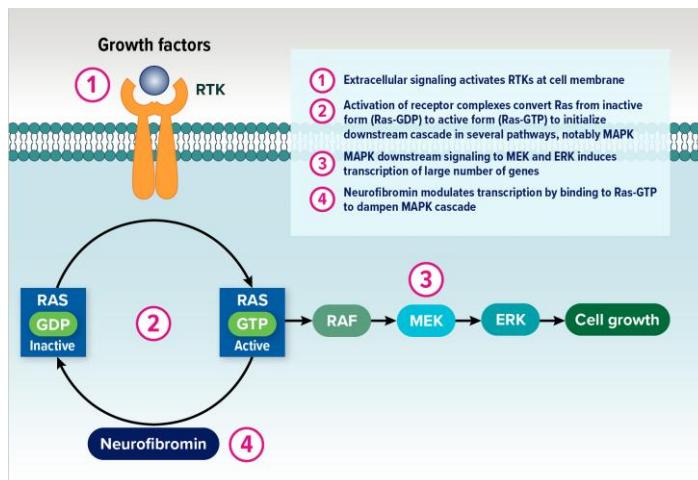


Abbildung 3-1: Die Rolle von Neurofibromin im MAPK-Signalweg

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: Modifiziert nach [2; 15].

Loss-of-function Varianten des Tumorsuppressor-Gens *NF1*, halten Ras in seinem aktiven GTP-gebundenen Zustand, was wiederum zu einer anhaltenden Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinasen (MEK1 und MEK2) führt und folgende nachgeschaltete Auswirkungen hat [13]:

- Verlust der durch Neurofibromin induzierten Ras-abhängigen und -unabhängigen proapoptotischen Signalwege
- Erhöhte Zellmotilität und Invasivität sowie eine veränderte, durch Neurofibromin regulierte Zelladhäsion, die zur Bildung großer Zellaggregate führt
- Unterbrechung von Signalwegen, wie z. B. der Regulierung des Aktin-Zytoskeletts, die an der synaptischen Aktivität und neuronalen Kommunikation beteiligt sind
- Förderung des epithelial-mesenchymalen Transition bei maligner Transformation und Metastasierung
- Persistierender Anstieg der Transkription einer Vielzahl von Genen, die z. B. an der epithelial-mesenchymalen Transition beteiligt sind

Neurofibromin wird bereits während der Embryonalentwicklung in vielen Zelltypen exprimiert, darunter neuronale Zellen, Immunzellen und Endothelzellen, die wahrscheinlich je nach Zelltyp unterschiedliche Funktionen ausüben [2; 16]. Daher hat der Verlust von funktionellem Neurofibromin weitreichende Folgen und kann zu unterschiedlichen klinischen Manifestationen führen, wie z. B. der Bildung von Pigmentläsionen, Skeletanomalien und verschiedener gutartiger und bösartiger Tumoren, einschließlich der für NF1 charakteristischen Neurofibrome [2; 13]. NF1 zählt daher zu den Tumorprädispositionssyndromen.

Klinische Manifestationen und Diagnose der NF1

Neurofibrome gehören zu den typischen klinischen Manifestationen der NF1, wobei zwischen zwei Haupttypen von Neurofibromen unterschieden wird, den kutanen und den plexiformen Neurofibromen [17].

Kutane (auch dermale) Neurofibrome sind die häufigste Manifestation von NF1 und entstehen typischerweise während der Pubertät. Sie treten bei fast 100 % der NF1-Patienten auf und haben ihren Ursprung in der Schwannschen Zelllinie (Gliazellen des peripheren Nervensystems; bilden Myelin, unterstützen und regenerieren Nervenfasern) in der Dermis [17; 18]. Dermale Neurofibrome zeigen sich entweder als große Plaques mit Hyperpigmentierung oder als zahlreiche einzelne polypartige Strukturen. Ihre Anzahl kann von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein und von einigen Hundert bis zu Tausenden reichen. Obwohl dermale Neurofibrome benigne sind, können sie aufgrund ihrer starken Entstellung eine erhebliche Morbidität und psychosoziale Belastung verursachen [17].

Weitere klinische Merkmale von NF1, wie z. B. Pigmentbefunde, Skelettmanifestationen, ophthalmologische Befunde, die Familienanamnese des Patienten, sowie Gentests auf pathogene Varianten von NF1 wurden von einer internationalen NF1-Expertengruppe als Leitlinie zur Diagnosestellung wie folgt beschrieben [8; 19-21]. Demnach sind die Diagnosekriterien für NF1 bei einer Person erfüllt, wenn zwei oder mehr der nachfolgenden Kriterien festgestellt wurden:

- (1) Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser ≥ 5 mm bei präpubertären ≥ 15 mm bei postpubertären Personen)
- (2) Sommersprossenartige Pigmentierung in der Achsel- und/oder Leistengegend
- (3) Zwei oder mehr Neurofibrome jeglicher Art oder ein plexiformes Neurofibrom (PN)
- (4) Optikusgliom
- (5) Zwei oder mehr Iris-Lisch-Knötchen, die durch eine Spaltlampenuntersuchung identifiziert wurden, oder zwei oder mehr Anomalien der Aderhaut - definiert als helle, fleckige Knötchen, die durch optische Kohärenztomographie oder Nahinfrarot-Reflexionsbildgebung abgebildet wurden
- (6) Eine ausgeprägte Knochendysplasie (z. B. Keilbeindysplasie, anterolaterale Verkrümmung der Tibia, oder Pseudoarthrose der langen Röhrenknochen)
- (7) Eine heterozygote pathogene *NF1*-Variante mit einer Allelfrequenz von 50 % in nicht betroffenem Gewebe wie z. B. Leukozyten

Ist ein Elternteil mit NF1 diagnostiziert, erhält das Kind die Diagnose NF1, wenn bereits eins der genannten Kriterien erfüllt ist.

Einige klinische Manifestationen von NF1 bilden sich altersabhängig und können die Diagnose besonders bei Kindern ohne familiäre Vorbelastung mit NF1 erschweren [21; 22]. Café-au-lait-Flecken sind häufig die erste beobachtbare Manifestation bei Säuglingen und Kleinkindern, gefolgt von Lisch-Knötchen ab dem Schulkindalter und kutanen Neurofibromen, die meist erst ab der Pubertät auftreten [18; 23; 24]. Ein Gentest kann bei Verdachtsfällen Klarheit schaffen, jedoch schließt ein negativer Gentest auf pathogene Formen des NF1 die Diagnose von NF1 nicht vollständig aus. Für eine klare Diagnose und eine regelmäßige Beobachtung des sehr individuellen Verlaufs ist es daher für Betroffene wichtig, sich an ein spezialisiertes NF-Diagnostikzentrum mit multidisziplinärem Ärzte-Team zu wenden [8].

Plexiforme Neurofibrome treten neben den dermalen Neurofibromen bei etwa 50 – 57 % der NF1-Patienten auf [25-27] und stellen das Anwendungsgebiet von Mirdametinib dar. Daher werden sie in den nachfolgenden Abschnitten ausführlich beschrieben.

Plexiforme Neurofibrome (PN) bei NF1

Definition und Charakteristika der PN

Neben den dermalen Neurofibromen sind die PN die zweite Gruppe der Neurofibrome, welche ebenfalls aus Schwannschen Zellen (embryonalen Schwannzellvorstufe) entstehen, jedoch tiefer im Körper an den inneren Nervenscheiden und in der Umgebung von spinalen und peripheren Nerven. Im Gegensatz zu dermalen Neurofibromen können PN bereits mit der Geburt vorhanden sein. Sie nehmen mit steigendem Alter an Größe zu, wobei das schnellste Wachstum typischerweise bei jüngeren Kindern zu beobachten ist [28]. Retrospektive Analysen zeigten eine mediane Wachstumsrate von 35,1 % pro Jahr bei Kindern < 5 Jahre, im Gegensatz zu 13,1 % pro Jahr in der Altersgruppe der 11- bis 25-jährigen [29]. Obwohl die Wachstumsgeschwindigkeit der PN oft altersabhängig ist und mit steigendem Alter eher abnimmt, gibt es keine Spontanremission der PN [30].

Charakteristisch für PN ist ein geflechtartiges, fortschreitendes, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum. Diese Tumoren können in das umliegende Gewebe infiltrieren und bestehen aus einer lockereren, myxoiden extrazellulären Matrix, wodurch sie eine enorme Größe erreichen können [31]. Häufig treten PN als diffuse, nicht abgegrenzte, sackartige, weiche, unregelmäßige, gutartige Tumoren auf, die sowohl oberflächlich als auch tief im Körperinneren lokalisiert sein können [32]. Sie können klein sein oder mit einem Volumen von mehr als vier Litern große Teile des Körpers bedecken und sowohl schmerhaft als auch entstellend sowie funktionseinschränkend sein [29; 33]. Typischerweise finden sich PN im Schädel-Gesichtsbereich, am Hals, Bauch, Becken und an den unteren Extremitäten, wobei grundsätzlich alle Körperregionen betroffen sein können [22; 33-36]. In einer in Brasilien durchgeföhrten retrospektiven Studie, die ein großes NF1-Patientenkollektiv (N = 491) mit einem Durchschnittsalter von 30 Jahren (Spanne 3 – 87 Jahre) umfasst, war die Hauptlokalisation der PN der Kopf und Hals (35,8 %), gefolgt von Extremitäten (30,68 %), Rumpf (19,89 %), Abdomen (5,68 %), Lumbosakralbereich (3,98 %), Rumpf und Extremitäten (2,27 %), Genitalbereich (1,14 %) und Beckenbereich (0,57 %) [34].

Spezifische Diagnostik und Verlaufskontrolle der PN

Die spezifische Diagnose von PN bei NF1 erfolgt durch eine Kombination aus klinischer Untersuchung, neurologisch-funktioneller Diagnostik und bildgebenden Verfahren, wie der Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), wobei ein Ganzkörper-MRT hierbei standardmäßig indiziert ist [8; 23; 27]. Um Veränderungen der PN im Laufe der Zeit empfindlich und reproduzierbar zu messen, wird die volumetrische MRT-Bewertung genutzt [37; 38].

Zusätzlich zur MRT-Volumetrie, kann auch die Neurosonographie für die diagnostische Beurteilung und Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Die Neurosonographie eignet sich besonders zur Darstellung der Nerven an Extremitäten und Rumpf, um Echtzeit-Bewegungen zu beobachten, beispielsweise Adhäsionen, Kontakt zu anderen Strukturen (Osteosynthesematerial, Knochen) oder bewegungsabhängige Kompressionen. Farbkodierte Duplexverfahren können darüber hinaus genutzt werden, um begleitende Gefäße oder erhöhte Durchblutung zu beurteilen [8].

Eine Biopsie ist im Allgemeinen nicht erforderlich, um die Diagnose PN zu stellen, es sei denn, die klinischen oder bildgebenden Befunde weisen auf ein atypisches Verhalten oder eine bösartige Transformation hin [33]. Obwohl die PN gutartige Tumoren sind, ist ihr Auftreten oftmals mit schwerwiegenden Symptomen und Komplikationen verbunden. Diese werden im nächsten Abschnitt ausführlich beschrieben.

Symptome und Komplikationen durch PN

Durch NF1-assoziierte PN können eine Vielzahl lebenseinschränkender Symptome im gesamten Körper verursacht werden. Schmerzen und Morbidität werden häufig durch die Kompression benachbarter Organe und Gewebe hervorgerufen aufgrund des oftmals erheblichen Tumorvolumens der PN [22]. Unterschiedliche Studien zeigen, dass 35 – 53% aller PN-Patienten an Schmerzen leiden [39; 40], wobei oftmals Schmerzmittel nicht ausreichen, um schwerwiegende oft chronische Schmerzen zu lindern. Die Patienten müssen mit der Schmerzbelastung leben, was zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führt. Betrachtet man ausschließlich symptomatische, inoperable PN, wie in der vorliegenden Indikation stellen Schmerzen mit 70 % bei pädiatrischen und 90 % bei erwachsenen Patienten den Hauptfaktor der lebenseinschränkenden Symptome dar [41]. Neben Schmerzen können PN auch eine Vielzahl orthopädischer Symptome auslösen. So kann ein wachsendes PN im Bereich der Wirbelsäule zur Bildung von Skoliosen führen oder aber Druck auf Spinalnerven verursachen und dadurch zu motorischen Einschränkungen, Muskelschwäche und Lähmungen führen [42]. Zudem können je nach Lokalisation Beeinträchtigungen lebenswichtiger Funktionen durch die PN verursacht werden, wie beispielweise der Halsschlagader-/Jugularvene, des Rückenmarks, des Plexus brachialis/lumbalis oder der Atemwege [33; 43-45]. Folge dessen können lebensbedrohliche vegetative Ausfälle sein, wie beispielsweise Einschränkung der Atemfunktion mit Schlafapnoe und Minderung der Schlafqualität bis hin zu einer kompletten lebensgefährlichen Atemwegsobstruktion [36]. Sind PN im Bereich des Darms oder der Blase lokalisiert, können sie deren Funktion beeinträchtigen und Symptome wie Stuhl- oder Harninkontinenz, Hämaturie, aber auch Ileus verursachen oder die Häufigkeit

des Wasserlassens beeinflussen [29; 46]. Befindet sich ein PN in der Augenhöhle oder am Augenlid kann dies zu erheblichen Beeinträchtigungen des Sehvermögens, etwa durch Amblyopie, die Bildung eines Glaukoms, Strabismus oder Erkrankung des Sehnervs bis hin zum Verlust des Sehvermögens, sowie zu Schmerzen und Entstellungen führen [47]. Darüber hinaus nimmt oftmals die Symptomatik bei Betroffenen altersabhängig zu, wie beispielsweise chronisch-neuropathische Schmerzen, funktionelle Einschränkungen, oder orthopädische Symptome wie die Bildung von Skoliosen [30].

Schnelles Tumorwachstum, chronische Schmerzen einer PN-Stelle, Veränderungen der Tumorstruktur oder neurologische Defizite können ebenfalls die Entartung einer benignen PN in einen bösartigen MPNST bedeuten [5; 25; 48; 49]. MPNST treten oftmals im Jugend- und frühen Erwachsenenalter auf [22; 32], und können nur schwer von gutartigen PN unterschieden werden [33]. Dieser aggressive Tumor ist die häufigste Todesursache bei NF1-Patienten. Jeder einzelne PN-Patient hat ein Lebenszeitrisiko von etwa 10 %, an MPNST zu erkranken [5; 17; 31; 50].

Da NF1 nicht heilbar ist, bedeutet sie für Patienten mit NF1-assozierter PN eine lebenslange Belastung. Dabei wird die psychosoziale Belastung durch existierende PN mit zunehmendem Alter oftmals größer, zum einen durch das erhöhte Krebsrisiko und die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung geringere Lebenserwartung [5; 6], zum anderen durch die Stigmatisierung aufgrund der äußereren Erscheinung [51].

Auswirkungen der PN auf die Lebensqualität

Patienten mit NF1-assoziierten PN haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine deutlich geringere Lebensqualität [2; 52]. Die Erkrankung stellt eine erhebliche Belastung im täglichen Leben dar, insbesondere im Hinblick auf die körperliche Gesundheit, die soziale Entwicklung und das psychische Wohlbefinden der Patienten selbst, aber auch für das familiäre Umfeld [53]. Da die Krankheit nicht heilbar ist, bleibt diese Belastung ein Leben lang bestehen. Die Kombination aus chronischen Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und psychosozialem Stress infolge des z.T. entstellenden Wachstums machen NF1-assoziierte PN zu einer Erkrankung mit hoher Krankheitslast.

Neben chronischen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen stellt das erhebliche Tumorvolumen der PN für die meisten Patienten eine große psychosoziale Belastung dar, da die damit verbundenen sichtbaren Veränderungen der äußeren Erscheinung häufig zu einer Stigmatisierung führen, die mit zunehmendem Alter oftmals intensiver erlebt wird [51]. Besonders PN im Kopf und Hals Bereich beeinflussen die äußere Erscheinung massiv [34; 47]. Deformierungen und in einigen Fällen Entstellungen des ganzen Gesichtes sind die Folge [54]. Auch PN in der Augenhöhle oder am Augenlid können zu erheblichen Veränderungen des Erscheinungsbildes führen, hervorgerufen durch Lidmuskel schwäche, Hervortreten des Augapfels, Strabismus und Asymmetrie der Augenpartie [47]. Kosmetische Beeinträchtigungen werden im Allgemeinen als eine erhebliche Belastung empfunden, die emotionales Leid wie Scham, Unbehagen, Ungeschicklichkeit, geringes Selbstbewusstsein und Selbstvertrauen oder Selbstverachtung hervorruft [55; 56]. Dies betrifft sowohl Erwachsene als

auch Kinder [57]. Kinder mit NF1 zeigen oftmals kognitive Beeinträchtigungen, Lerndefizite, emotionale und psychosoziale Probleme, ziehen sich zurück und haben insgesamt ein schlechteres Sozialverhalten im Gegensatz zu beispielsweise nicht betroffenen Geschwisterkindern [52; 58-60]. Viele Patienten versuchen betroffene Körperteile zu verstecken [61]. Darüber hinaus beeinträchtigt die Krankheit die Autonomie der Patienten und macht sie weniger unabhängig in ihrem persönlichen Leben. Infolgedessen wirken sich die wahrgenommene Stigmatisierung und die veränderte Autonomie auf die berufliche Entscheidungsfindung aus und hindern Menschen mit NF1-PN zum Beispiel daran, ihren Wunschberuf auszuüben [61].

Die unvorhersehbare Entwicklung der Krankheit und die Ungewissheit über den weiteren Krankheits- und Behandlungsverlauf ist einer der belastendsten Aspekte. Dies betrifft z. B. die Angst vor dem Auftreten neuer PN oder anderer möglicherweise maligner Tumoren sowie behandlungsbedingter Krankenhausaufenthalte. Die durchschnittliche Zahl der Hospitalisierungen pro Patient mit NF1-assozierter PN ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mehr als doppelt so hoch [62].

Insgesamt führen die symptomatische Belastung durch die Schmerzen selbst, Funktions- und Mobilitätseinschränkungen, Schlafstörungen, Arbeitsausfall, die psychosoziale Belastung, soziale Ausgrenzung und das negative Körperempfinden zu einer deutlich schlechteren Lebensqualität bis hin zu Angst und Depressionen, die bei mehr als einem Drittel der Patienten diagnostiziert wurden [42; 53]. Daher ist eine wirksame Behandlung notwendig, die den Patienten die Möglichkeit gibt, ohne Einschränkungen am Leben teilzunehmen.

Charakterisierung der Zielpopulation von Mirdametinib

Die Zielpopulation umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet pädiatrische und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ab einem Alter von 2 Jahren [1].

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 [22; 29; 36; 39; 63]. 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 [64; 65].

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 [1].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Vor der Zulassung von Mirdametinib in der EU (einschließlich Deutschland) war für Kinder ab 3 Jahre und Jugendliche Selumetinib (Koselugo®) die einzige systemische Therapieoption für symptomatische, inoperable NF1-assozierte PN [7]. Für erwachsene Patienten und Kinder zwischen 2 und 3 Jahren stand vor der Zulassung von Mirdametinib keine systemische Therapie zur Verfügung. Die Behandlung von NF1-assozierten PN umfasste daher bisher im Rahmen der BSC regelmäßige Verlaufskontrollen, multimodale Schmerztherapie, Physiotherapie und je nach klinischem Szenario die chirurgische Intervention (Teilresektion) vor allem zur Linderung der Symptome [8].

Das Therapieziel besteht in der vorliegenden Indikation in der Reduktion des Tumorvolumens, Verbesserung der Schmerzstärke und Schmerzbelastung sowie Funktionsfähigkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität von Patienten aller Altersgruppen [8].

Mirdametinib ist die erste systemische und zielgerichtete Therapie, die als Monotherapie 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 zugelassen ist. Mirdametinib deckt den bestehenden medizinischen Bedarf, indem es eine statistisch signifikante Verbesserung der Gesamtansprechrate in Verbindung mit statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen der Schmerzstärke und der Schmerzbelastung für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren aufweist, was eine relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet und darüber hinaus für Patienten mit Schluckbeschwerden eine alternative Darreichungsform bietet [1].

Bisherige Ansätze zur Behandlung von Patienten mit symptomatischen PN bei NF1

Symptomatische Verläufe NF1-assoziierter 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 [22; 29; 36; 39; 63]. Daher besteht das Ziel therapeutischer Interventionen darin, die PN-assozierte Morbidität zu verbessern oder zu verhindern, was eine Verringerung des Tumorvolumens und -wachstums sowie eine Reduzierung der Krankheitslast, einschließlich Schmerzen und Entstellungen, beinhaltet [33; 64]. Die Art des Eingriffs hängt

von der Wachstumsrate, der Bedrohung lebenswichtiger Funktionen und der Krankheitslast ab [33].

Chirurgie

Die chirurgische Entfernung stellt eine zentrale Behandlungsoption für NF1-assozierte PN dar. Die Resektabilität ist jedoch häufig durch die Lage des Tumors oder die Infiltration der umliegenden Nerven und Gefäße eingeschränkt [64]. Bei ca. 40 % der PN wird angenommen, dass eine vollständige Resektion nicht möglich ist [25; 66]. Darüber hinaus konnte retrospektiv gezeigt werden, dass 43 % der Patienten, die eine partielle Resektion hatten, ein erneutes Wachstum des Tumors verzeichnen, was wiederum zu erneuten Operationen führen kann [33; 67]. Operative Maßnahmen bergen auch zusätzliche Risiken, wie beispielsweise das Risiko einer neuen Funktionsstörung durch die Tumorresektion selbst, oder aber erhebliche Wundheilungsstörungen der tumorinfiltrierten Hautgrenzen mit dem Risiko sekundärer Nekrosen [8]. Wie sinnvoll eine Teilresektion ist, muss patientenindividuell entschieden werden und auch gegenüber auftretenden Risiken abgewogen werden. Daher ist die chirurgische Intervention kritisch zu betrachten und hängt stark von der Dringlichkeit ab das Tumorvolumen schnell zu reduzieren, wie z. B. im Falle einer Rückenmarkskompression, bei der ein schneller chirurgischer Eingriff nötig sein kann [33]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um Patienten mit zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Mirdametinib inoperablen PN, weshalb chirurgische Eingriffe keine therapeutische Option darstellen.

Zielgerichtete Therapien

Viele NF1-PN Patienten haben PN, die inoperabel sind oder sich nicht vollständig resezieren lassen, sodass eine systemische Behandlung die einzige Option darstellt [33; 64]. Konventionelle Chemotherapie zeigte in dem Zusammenhang wenig Wirksamkeit, da die benignen PN für diese Therapieoption zu langsam wachsen, und eine Strahlentherapie wird aufgrund des Risikos einer malignen Transformation sowie der unklaren Wirksamkeit nicht empfohlen [68-71].

Die vielversprechendsten Wirkstoffe bei NF1-assozierten PN sind MEK-Inhibitoren (MEKi) und Multi-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren [68]. Im Allgemeinen sind MEKi gut verträglich, können jedoch auch erhebliche Nebenwirkungen aufweisen, die eine sorgfältige Überwachung und Behandlung erfordern [72]. Vor der Zulassung von Mirdametinib gab es für die Behandlung von NF1-PN bei Erwachsenen keine zielgerichteten Therapien. Daher umfasste gemäß Empfehlung der AWMF 2Sk-Leitlinie die Behandlung von erwachsenen Patienten mit NF1-assozierten PN eine regelmäßige Überwachung, je nach klinischem Szenario chirurgische Interventionen (Teilresektion) vor allem zur Linderung der Symptome, sowie unterstützende symptomatische Behandlungen (BSC) oder aber die Teilnahme an klinischen Studien [8]. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet eine chirurgische Intervention nicht möglich ist, stehen den erwachsenen Patienten lediglich symptomatische Behandlungen oder die Teilnahme an klinischen Studien zur Verfügung.

Selumetinib

Vor der Zulassung von Mirdametinib war in der EU (einschließlich Deutschland) für Kinder ab 3 Jahre und Jugendliche der MEKi Selumetinib als einzige systemische Therapie für symptomatische, inoperable NF1-assoziierte PN zugelassen [7; 73]. Selumetinib wird zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden kontinuierlich eingenommen und 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. Trotz der Zulassung von Selumetinib für die Behandlung pädiatrischer Patienten mit inoperablen, symptomatischen NF1-assoziierten PN besteht nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an verträglichen, zugelassenen Therapien, die das Tumorvolumen signifikant verringern. Insbesondere für Erwachsene und Kleinkinder zwischen 2 und 3 Jahren, sowie Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken von Kapseln besteht insgesamt ein ungedeckter medizinischer Bedarf an zielgerichteten Therapien.

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 [1].

Mirdametinib ist ein nicht-kompetitiver MEKi mit hoher Spezifität und einem geringeren Risiko von *Off-Target*-Effekten [74]. 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 [1; 7; 75; 76]. Ein intermittierendes Dosierschema (3 Wochen Einnahme/1 Woche Pause) trägt dazu bei, die Compliance der Patienten über einen längeren Zeitraum zu erhöhen [77]. Insbesondere stehen für Patienten mit Schluckstörungen und sehr kleinen Kinder dispergierbare Tabletten zur Verfügung, um die Einnahme zu erleichtern [72].

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) [41]. 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) [41].

Beispiele für die ausgeprägte und anhaltende Reduktion des Tumorvolumens durch Mirdametinib sind in Abbildung 3-2 dargestellt: Zu sehen sind Bilder von zwei pädiatrischen und eines erwachsenen Patienten mit PN im Kopf-Hals-Bereich. Das PN eines 8-jährigen Patienten (A) hatte ein Ausgangsvolumen von 221 ml (links). Durch die Behandlung mit

Mirdametinib wurde nach 24 Zyklen das Volumen um 82 % auf 39 ml reduziert (rechts). Bei einer 7-jährigen Patientin (B) ist ein PN im Halsbereich zu sehen (links) mit einem Ausgangswert von 95 ml. Das Tumorvolumen wurde durch Mirdametinib nach nur 21 Zyklen um 49 % auf 48 ml reduziert (rechts). Das PN eines 40-jährigen Mannes (C) hatte vor der Behandlung mit Mirdametinib ein Volumen von 281 ml (links), was nach 36 Zyklen um 79 % auf 60 ml reduziert werden konnte (rechts) [41].

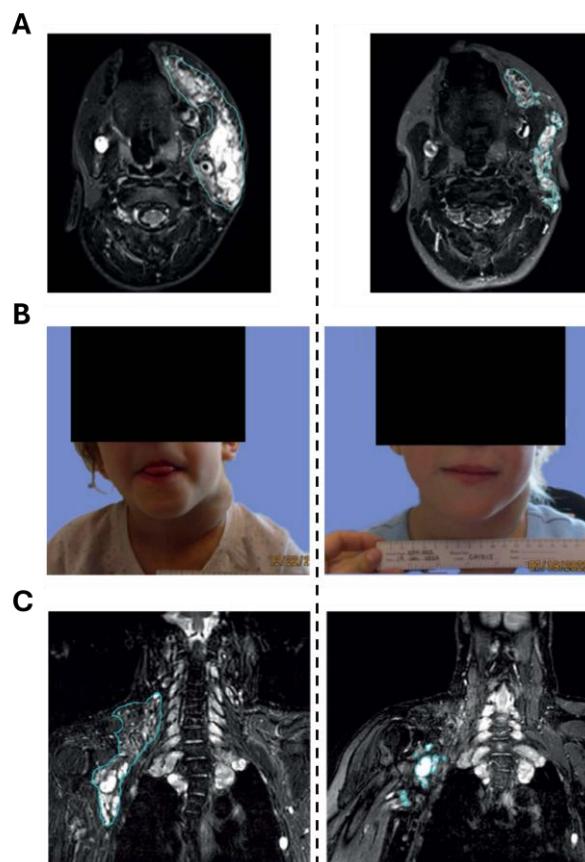


Abbildung 3-2: Patientenbilder aus ReNeu Studie vor (links) und nach (rechts) Behandlung mit Mirdametinib

Quelle: [41]

Die Tumorvolumenreduktion trägt wesentlich zur Linderung der Symptome bei, mit Verbesserungen von Schmerzen, der Motorik und des allgemeinen Gesundheitszustands [41] 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) [1; 41]. Die alternative Darreichungsform der dispergierbaren Tablette wurde von 21 pädiatrischen Teilnehmern verwendet und dabei gemäß dem P-OMAQ eine sehr gute Akzeptanz festgestellt [41].

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Hintergrund

Die Zielpopulation für Mirdametinib besteht aus pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren (siehe Abschnitt 3.2.1). Da NF1 sowohl eine genetische als auch eine chronische Krankheit ist, wurde die Prävalenz verwendet, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen.

Um relevante Quellen zur Epidemiologie von NF1 zu identifizieren, wurde eine Handrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6). Mit Lammert *et al.*, 2005 wurde lediglich eine deutschlandspezifische Primärquelle identifiziert [78]. In dieser Quelle wurde jedoch ausschließlich eine Patientenpopulation sechsjähriger Kinder untersucht, welche nicht die gesamte Zielpopulation von Mirdametinib umfasst. Da keine weiteren Primärquellen für Deutschland identifiziert werden konnten, wurden weitere Primärquellen aus Europa als geeignete relevante Referenzen für die Herleitung der Patientenzahlen in Deutschland angesehen.

Prävalenz von NF1 in Deutschland

Sieben Publikationen wurden als relevante Quellen für die Prävalenz von NF1 in Europa identifiziert: Lammert *et al.*, 2005 [78], Kallionpää *et al.*, 2018 [79], Poyhonen *et al.*, 2000 [80], Huson *et al.*, 1989 [81], Evans *et al.*, 2010 [82], Lee *et al.*, 2023 [11] und Ejerskov *et al.*, 2023 [25]. Diese Publikationen wurden verwendet, um eine Prävalenzspanne herzuleiten, die Unsicherheiten abbildet. Der Bereich wurde aus den minimalen und maximalen Prävalenzen dieser Quellen erstellt. Die Veröffentlichung von Ejerskov *et al.*, 2023 legt den Mindestwert mit einer Punktprävalenz von 18,18 pro 100.000 fest, während die Veröffentlichung von Lee *et al.* aus dem Jahr 2023 mit einer gepoolten Prävalenz von 31,61 pro 100.000 den Maximalwert für die Prävalenzspanne von 18,18 bis 31,61 pro 100.000 Personen festlegt.

Ejerskov *et al.*, 2023 sammelten von 2000 bis 2020 Daten im Rahmen einer nationalen longitudinalen Kohortenstudie mit dem Ziel, den natürlichen Verlauf von PN bei Patienten jeden Alters mit NF1 zu beschreiben [25]. Dabei wurden Patienten mit NF1 auf der Grundlage einer Durchsicht medizinischer Akten aus zwei nationalen NF1-Zentren in Dänemark eingeschlossen, die eine lebenslange Betreuung aller NF1-Patienten anbieten. Die Studie umfasste 1.099 Patienten mit bestätigter klinischer NF1-Diagnose; zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten davon noch 1.046. Dies war die Grundlage für die Herleitung der Punktprävalenz von NF1 in Dänemark von einem Fall pro 5.500 Personen im Jahr 2020. Diese Daten wurden verwendet, um die Prävalenz mit **18,18 pro 100.000 Personen** zu berechnen und definieren somit die untere Grenze des NF1-Prävalenzbereichs.

Lee *et al.* publizierten 2023 Daten im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche (SLR) der NF1- und/oder NF2 Inzidenz- und/oder Prävalenz. Die SLR in vier Datenbanken wurde am 19. Februar 2021 abgeschlossen [11]. Artikel wurden eingeschlossen, wenn es sich um Peer-Review-Primärstudien, Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen handelte. Insgesamt wurden 12 Artikel in die vollständige SLR inkludiert, von denen zehn Studien für NF1 relevant waren. Die gepoolte Geburtsinzidenz wurde mit 1 von 2.662 Personen angegeben, was 37,57 pro 100.000 Personen entspricht. Neun dieser zehn Studien wurden in eine Metaanalyse der Prävalenz von NF1 einbezogen und ergaben eine gepoolte Prävalenzschätzung von 1 in 3.164 Personen. Diese Daten wurden verwendet, um die **Prävalenz von 31,61 pro 100.000 Personen** zu berechnen und definieren die Obergrenze des NF1-Prävalenzbereichs.

Die Studien von Ejerskov *et al.*, 2023 und Lee *et al.*, 2023 ergeben eine **Prävalenzspanne für NF1 in Deutschland von 18,18 bis 31,61 pro 100.000 Personen**.

Die identifizierten Prävalenzraten sind zur Vergleichbarkeit in Tabelle 3-1 zusammengefasst und werden als Anzahl der Patienten pro 100.000 Personen dargestellt.

Tabelle 3-1: Eingeschlossene Quellen für Prävalenz des NF1 in Europa

Quelle	Land/ Region	Prävale nz NF1/ 100.000 Personen	Art der Prävalenz	Bezugs- zeitraum	Inzidenz NF1/ 100.000 Personen	Art der Inzidenz
Ejerskov et al. (2023)	Dänemark	18,18	Punkt- Prävalenz	2020	—	—
Huson et al. (1989)	Südostwales	20,2	Punkt- Prävalenz	1.6.1985	—	—
Evans et al. (2010)	England	21,93	Punkt- Prävalenz	1.3.2008	36,87	Geburts- inzidenz

Quelle	Land/ Region	Prävale nz NF1/ 100.000 Personen	Art der Prävalenz	Bezugs- zeitraum	Inzidenz NF1/ 100.000 Personen	Art der Inzidenz
Poyhonen et al. (2000)	Finnland	22,54	Punkt- Prävalenz	31.12.1996	27,42	Geburts- inzidenz
Kallionpää et al. (2018)	Finnland	24,46	Punkt- Prävalenz	31.12.2005	–	–
Lammer et al. (2005)	Deutschland	30,0	Punkt- Prävalenz	2000 – 2001	30 – 38	1-Jahres- Inzidenz
Lee et al. (2023)	Finnland, Groß- britannien, Deutsch-land, Italien, Schweden, Kuba, Israel	31,61	Gepoolte Prävalenz	–	37,57	Geburts- inzidenz (gepoolt)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mirdametinib (Ezmekly®)	1.544 – 3.161	1.360 – 2.783

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Zielpopulation

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. Die Herleitung der Prävalenz von NF1 in Deutschland wurde in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die Zielpopulation für Mirdametinib kann wie folgt hergeleitet werden:

1. Berechnung der Anzahl der Patienten ≥ 2 Jahren mit NF1 in Deutschland
2. Berechnung des Anteils der Patienten mit NF1 und mindestens einem PN
3. Berechnung des Anteils der Patienten mit NF1 und PN mit mindestens einem symptomatischen PN
4. Berechnung des Anteils der Patienten mit NF1 und symptomatischer PN mit einer PN, die inoperabel ist
5. Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Mirdametinib
6. Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Es wurde eine Handrecherche durchgeführt, um relevante Informationen über den Anteil der Patienten mit mindestens einem PN, symptomatischen PN und inoperablen PN zu identifizieren (siehe Abschnitt 3.2.6). Um die Kontinuität über die Herleitungsschritte hinweg und eine genaue Darstellung der Zielpopulation von Mirdametinib zu gewährleisten, wurde

ausschließlich Literatur als relevant erachtet, die sowohl aus europäischen Ländern stammte als auch pädiatrische und erwachsene Patientenkohorten einbezog.

1. Berechnung der Anzahl der Patienten ≥ 2 Jahren mit NF1 in Deutschland

Der in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Prävalenzbereich von NF1 in Deutschland von 18,18 bis 31,61 pro 100.000 Personen wurde auf die Größe der altersangepassten deutschen Bevölkerung angewendet, die der zugelassenen Indikation von Mirdametinib (≥ 2 Jahre) entspricht. Die GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes wurde verwendet, um die Anzahl der Einwohner in Deutschland zu ermitteln, die 2 Jahre und älter sind [83]. Basierend auf einer Suche in der Datenbank am 9. April 2025 und unter Verwendung des Stichtags 31. Dezember 2024 wurde die Anzahl der Personen, die 2 Jahre und älter sind, mit 83.078.200 berechnet. Diese Zahl multipliziert mit dem abgeleiteten Prävalenzbereich von NF1 in Deutschland ergibt **15.104 – 26.262 Patienten ≥ 2 Jahre mit NF1 in Deutschland**.

2. Berechnung des Anteils der Patienten mit NF1 und mindestens einem PN

Im Rahmen der Handrecherche wurden drei relevante Quellen identifiziert: Mautner *et al.*, 2008 [26], Nguyen *et al.*, 2012 [27] und Ejerskov *et al.*, 2023 [25]. Diese Publikationen wurden verwendet, um einen PN-Anteilsbereich unter Berücksichtigung der Unsicherheiten herzuleiten, der aus den minimalen und maximalen Anteilen dieser Quellen erstellt wurde.

Die Veröffentlichung von Nguyen *et al.*, 2012 [27] legt den Mindestanteil von 49,75 % fest und die Veröffentlichung von Ejerskov *et al.*, 2023 [25] legt den Höchstanteil von 57,14 % fest. Basierend auf diesen Publikationen liegt der **Anteil der Patienten mit NF1, die an PN leiden, bei 49,75 – 57,14 %**.

Nguyen *et al.*, 2012 [27] war eine retrospektive Kohortenstudie von Patienten mit NF1 mit dem Ziel, die natürlichen Wachstumsmuster der inneren PN mittels Ganzkörper-MRT zu untersuchen. Die Studie umfasste 201 Patienten mit NF1 und ergab, dass insgesamt 100 dieser Patienten mindestens ein internes PN auf ihrem anfänglichen Ganzkörper-MRT aufwiesen. Daraus ergibt sich ein Anteil von 49,75 %.

Wie bereits beschrieben, handelte es sich bei Ejerskov *et al.*, 2023 [25] um eine nationale longitudinale Kohortenstudie mit dem Ziel, den natürlichen Verlauf von PN bei Patienten jeden Alters mit NF1 zu beschreiben. Die Studie umfasste insgesamt 1.099 Patienten mit NF1. Diese Gesamtpopulation wurde in Subpopulationen unterteilt: Patienten mit laufenden und abgeschlossenen Behandlungen, pädiatrische und erwachsene Patienten mit PN sowie kleine und große PN – wobei die Summe berechnet werden musste, um die Gesamtzahl der Patienten mit PN zu ermitteln. Von den Patienten mit laufenden Behandlungen gab es insgesamt 106 pädiatrische und 461 erwachsene Patienten mit kleinen und großen PN. Von den Patienten mit abgeschlossenen Behandlungen hatten 24 ein großes PN und 37 ein kleines PN. Insgesamt hatten 628 Patienten von 1.099 Patienten mit NF1 ein PN, was einem Anteil von 57,14 % entspricht.

3. Berechnung des Anteils der Patienten mit NF1 und PN mit mindestens einem symptomatischen PN

Symptomatische PN ergeben 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. Um den Anteil der Patienten mit NF1, die an symptomatischen PN leiden zu berechnen, wurde mittels Handrecherche eine relevante Quelle identifiziert: Ejerskov *et al.*, 2023 die nationale longitudinale Kohortenstudie [25]. Die Studie umfasste insgesamt 1.099 Patienten mit NF1. Um Patienten mit PN weiter zu untersuchen, wurde die Kohorte in eine Subpopulation von Patienten unterteilt, die mindestens ein großes PN (definiert als " ≥ 3 cm entweder bei klinischer Beschreibung oder Messung durch den Arzt oder bei radiologischer Untersuchung") aufweisen und Aufzeichnungen mit Informationen zu Symptomen. Dadurch entstand eine Subpopulation von 31 pädiatrischen und 132 erwachsenen Patienten, wovon 16 pädiatrische Patienten und 69 erwachsene Patienten mit mindestens einem symptomatischen großen PN identifiziert wurden. Basierend auf dieser Literatur liegt der **Anteil der Patienten mit NF1, die an symptomatischen PN leiden, bei 52,15 %.**

4. Berechnung des Anteils von Patienten mit NF1 und symptomatischer PN mit einer PN, die inoperabel ist

Es existiert keine einheitliche, allgemein anerkannte Definition des Begriffs „inoperabel“ in Bezug auf NF1-assoziierte PN. Um die Zielpopulation genau widerzuspiegeln, wurde daher die SmPC-Definition als Grundlage für die Herleitung des Anteils der inoperablen PN verwendet [1]. In der SmPC wird die Definition entsprechend der Studie aufgenommen als „ein PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden kann, ohne das Risiko von wesentlicher Morbidität aufgrund folgender Gründe: Umhüllung von lebenswichtigen Strukturen oder Nähe zu diesen, Invasivität oder hoher Vaskularität der PN“.

In diesem Zusammenhang wurden durch die Handrecherche zwei relevante Quellen identifiziert: Nguyen *et al.*, 2013 [66] und Ejerskov *et al.*, 2023 [25]. Diese Publikationen wurden verwendet, um einen Anteilsbereich herzuleiten, unter Berücksichtigung von Unsicherheiten. Die Veröffentlichung von Ejerskov *et al.*, 2023 legt den Mindestanteil von 39,38 % fest und Nguyen *et al.* 2013 legt den Höchstanteil von 40,38 % fest. Basierend auf diesen Publikationen liegt der **Anteil der Patienten mit NF1, die an symptomatischen, inoperablen PN leiden, bei 39,38 – 40,38 %.**

Wie bereits beschrieben, umfasste die Studie von Ejerskov *et al.*, 2023 [25] insgesamt 1.099 Patienten mit NF1. Die Studie unterteilte diese Kohorte in Subpopulationen, um eine Vielzahl von PN-Merkmalen weiter zu untersuchen. In der Studie wurden 34 pädiatrische und 159 erwachsene Patienten mit einer erforderlichen Operation identifiziert. Bei diesen Patienten wurde ebenfalls ein großes PN dokumentiert. Davon hatten 14 pädiatrische und 62 erwachsene Patienten ein inoperables PN. Daraus ergibt sich ein Anteil an inoperablen PN von 39,38 %.

Nguyen *et al.*, 2013 [66] führten eine retrospektive Analyse von pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 durch, um die Wachstumsrate von NF1-assoziierten PN und prognostische Faktoren für die postoperative Progression zu bewerten. Die Studie umfasste 52 Patienten mit NF1, die sich mindestens einer Operation wegen mindestens eines PN unterzogen hatten. Von dieser Population hatten 13 Patienten eine vollständige PN-Resektion. Daraus ergibt sich ein Anteil vollständiger Resektionen von 25 %, der in Verbindung mit der zuvor etablierten Definition inoperabler PN zur Bestimmung des Anteils der inoperablen PN herangezogen werden kann, so dass sich daraus ein Anteil von 75 % inoperabler PN ergibt. Allerdings wurden im Rahmen der Studie auch 24 Patienten identifiziert, bei denen die Symptome nach der Operation vollständig abgeklungen waren. Daraus ergibt sich ein Anteil von 46,15 % der PN mit postoperativer, vollständiger Symptomfreiheit. Aus diesem Anteil lässt sich ableiten, dass 53,85 % der Patienten mit PN nach der Operation symptomatisch bleiben. Die Verknüpfung dieser beiden Anteile (inoperable PN und PN, die nach der Operation symptomatisch bleiben) ergibt einen Anteil von Patienten mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN, der 40,38 % beträgt.

5. Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Mirdametinib

Die Patientenzahlen aus Schritt 1 und die Anteile aus Schritt 2, 3 und 4 wurden verwendet, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Mirdametinib in Deutschland durch die folgende Gleichung zu bestimmen:

$$\text{Zielpopulation von Mirdametinib} = \text{Anzahl der Patienten} \geq 2 \text{ Jahren mit NF1 in Deutschland} \times \text{Anteil mit PN} \times \text{Anteil mit symptomatischen PN} \times \text{Anteil mit symptomatischen, inoperablen PN}$$

Diese Gleichung wurde zweimal durchgeführt, um einen Bereich der Zielpopulation zu erstellen, der die Unsicherheit berücksichtigt. Um die untere Grenze zu bilden, wurden die unteren Grenzen der Patientennummer von Schritt 1, für PN (Schritt 2) und symptomatische, inoperable PN (Schritt 4) verwendet, und ein zweites Mal, um die obere Grenze unter Verwendung der entsprechenden oberen Grenze der Patientenzahl und -anteile zu erstellen.

Wie in Schritt 1 angegeben, gibt es in Deutschland 15.104 – 26.262 Patienten ab 2 Jahren mit NF1. Die untere Grenze der Zielpopulation wurde wie folgt berechnet: Von den 15.104 Patienten ab 2 Jahren mit NF1 in Deutschland, einem Anteil der Patienten mit PN von 49,75 %, einem Anteil von Patienten mit symptomatischen PN von 52,15 % und einem Anteil von Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN von 39,38 %, ergibt sich die untere Grenze der Spanne mit 1.544 Patienten in der Zielpopulation für Mirdametinib in Deutschland. Die Obergrenze des Bereichs wurde wie folgt berechnet: Von den 26.262 Patienten ab 2 Jahren mit NF1 in Deutschland, einem Anteil der Patienten mit PN von 57,14 %, einem Anteil von Patienten mit symptomatischer PN von 52,15 % und einem Anteil von Patienten mit symptomatischer, inoperabler PN von 40,38 %, ergibt sich die Obergrenze der Spanne mit 3.161 Patienten in der Zielpopulation für Mirdametinib in Deutschland. Die **Zielpopulation** ab 2 Jahren mit NF1 und symptomatischen inoperablen PN in Deutschland liegt bei **1.544 – 3.161 Patienten** (siehe Tabelle 3-3 für eine Zusammenfassung [84]).

Tabelle 3-3: Ableitung der Zielpopulation von Mirdametinib

Schritt	Verhältnis (%)	Anzahl der Patienten
Schritt 1: Patienten ≥ 2 Jahren mit NF1 in Deutschland		15.104 – 26.262
Schritt 2: Patienten ≥ 2 Jahren mit NF1 & PN in Deutschland	49,75 % – 57,14 %	7.515 – 15.007
Schritt 3: Patienten ≥ 2 Jahren mit NF1 & symptomatischer PN in Deutschland	52,15 %	3.919 – 7.826
Schritt 4: Patienten ≥ 2 Jahren mit NF1 & symptomatischem, inoperablem PN in Deutschland	39,38 % – 40,38 %	1.544 – 3.161
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

6. Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Gemäß „GKV – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2024“ des Bundesministeriums für Gesundheit betrug die Gesamtzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2024 74.489.400 Krankenversicherte [85]. Die GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes wurde verwendet, um eine Hochrechnung der Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2024 zu erhalten. Bei einer Suche in der Datenbank am 9. April 2025 wurde die Tabelle „Projizierte Bevölkerungszahlen: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre“ (Code: 12421-0002) identifiziert. Zum Stichtag 31. Dezember 2024 wurde die Gesamtbevölkerung in Deutschland mit 84.620.800 beziffert [83]. Durch die Division der GKV-Versicherten (74.489.400) durch die prognostizierte Gesamtbevölkerung Deutschlands (84.620.800) resultierte ein Anteil der GKV-Versicherten von 88,03 %. Die Zahl der GKV-Versicherten der Mirdametinib-Zielpopulation wurde berechnet, indem die Zielpopulation (1.544 – 3.161 Patienten) mit dem Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland (88,03 %) multipliziert wurde. Es ergibt sich **eine Zielpopulation für Mirdametinib für GKV-versicherte Patienten von 1.360 bis 2.783 Patienten.**

Vergleich mit früheren Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Bezüglich einer MEKi-Behandlung bei symptomatischen, inoperablen PN bei Patienten mit NF1 liegt ein Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Selumetinib vor. Das entsprechende Dossier gibt die Anzahl der Patienten mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN in der Zielpopulation mit 582 – 840 Patienten an [86]. Diese Zahl ist aufgrund des auf 3 – 17-jährige Patienten beschränkten Anwendungsgebietes deutlich niedriger als die von SpringWorks in dem vorliegenden Dossier hergeleitete Patientenzahl von 1.544 – 3.161 Patienten.

Der allgemeine Ansatz für die Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Dossier ist mit dem Ansatz des Selumetinib-Verfahrens identisch, beginnend mit der Berechnung der Anzahl der Patienten mit NF1 in Deutschland auf der Grundlage von Prävalenzdaten, gefolgt von einem schrittweisen Einbeziehen der Merkmale der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-4). Obwohl die genauen Zahlen der einzelnen Schritte nicht gleich sind, sind zwei der Anteile, die zur Herleitung der Zielpopulationen verwendet werden, ähnlich: Schritt 2) Patienten mit NF1 mit mindestens einem PN und Schritt 3) Patienten mit NF1 und PN mit mindestens einem symptomatischen PN (siehe Tabelle 3-4).

Die Abweichung der Patientenzahlen ergibt sich in erster Linie aus dem Unterschied der beiden Indikationen bezüglich der Altersgruppen. Die Indikation von Mirdametinib ist breiter angelegt und umfasst pädiatrische Patienten ab einem Alter von 2 Jahren sowie alle erwachsenen Patienten (> 17 Jahre), was die Zahl der Patienten mit NF1 in Deutschland signifikant erhöht. Daraus ergeben sich 15.104 – 26.262 Patienten im Alter von 2 Jahren und älter für Mirdametinib gegenüber 3.392 – 4.291 Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren im Selumetinib-Verfahren [86].

Darüber hinaus unterscheidet sich der Anteil der Patienten mit NF1 und symptomatischem, inoperablem PN (Schritt 4) zwischen Mirdametinib und Selumetinib. Im vorliegenden Dossier werden für die Berechnung dieses Anteils gemäß der Indikation nur Patienten mit PN eingeschlossen, die sowohl nicht vollständig reseziert wurden (inoperabel) als auch nach einer Operation symptomatisch blieben. Im Gegensatz zum Selumetinib-Dossier wurden Patienten für die Herleitung der Zahlen ausgeschlossen, die zwar keine vollständige Resektion hatten, aber nach einer Teilresektion eine vollständige Genesung der Symptome aufwiesen [87]. Dies führt zu einem Unterschied der Anteile, wobei der Anteil von Selumetinib um 34,62 – 35,62 % höher ist als der von Mirdametinib [86]. Die Herleitung des Anteils im vorliegenden Dossier entspricht vollumfänglich der Indikation.

Tabelle 3-4 Vergleich der Herleitung der Patientenzahlen – Mirdametinib vs. Selumetinib

Ableitung der Zielpopulation von Mirdametinib			Ableitung der Zielpopulation von Selumetinib		
Schritt	Anteil	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten	Anteil	Schritt
Schritt 1: Patienten \geq 2 Jahren mit NF1 in Deutschland	18,18 – 31,61 pro 100.000	15.104 – 26.262	3.392 – 4.291	30 – 38 pro 100.000	Schritt 1: Patienten 3 – 17 Jahre mit NF1 in Deutschland
Schritt 2: Patienten \geq 2 Jahren mit NF1 & PN	49,75 – 57,14 %	7.515 – 15.007	1.689 – 2.442	49,8 – 56,9 %	Schritt 2: Patienten 3 – 17 Jahre mit NF1 & PN
Schritt 3: Patienten \geq 2 Jahren mit NF1 & symptomatischem PN	52,15 %	3.919 – 7.826	775 – 1.121	45,9 %	Schritt 3: Patienten 3 – 17 Jahre mit NF1 & symptomatischem PN
Schritt 4: Patienten \geq 2 Jahre mit NF1 & symptomatischem, inoperablem PN	39,38 – 40,38 %	1.544 – 3.161	582 – 840	75 %	Schritt 4: Patienten 3 – 17 Jahre mit NF1 & symptomatischem, inoperablem PN
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Da NF1 eine genetisch bedingte Erkrankung ist, wird erwartet, dass die Gesamtprävalenz im Laufe der Zeit stabil bleibt [25]. Daher sind innerhalb der nächsten fünf Jahre keine signifikanten Veränderungen in der Anzahl der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation zu erwarten.

Tabelle 3-5: Prävalenz von NF1 und Anzahl der Patienten ab 2 Jahren mit NF1 und symptomatischem, inoperablem PN in der GKV innerhalb der nächsten 5 Jahre in Deutschland

Jahr	2025	2026	2027	2028	2029
Prävalenz (pro 100.000)	18,18 – 31,61	18,18 – 31,61	18,18 – 31,61	18,18 – 31,61	18,18 – 31,61
Bevölkerung in Deutschland	84.756.900	84.877.900	84.977.400	85.055.900	85.113.900
Bevölkerung in Deutschland \geq 2 Jahre	83.208.000	83.323.800	83.420.900	83.498.100	83.557.400
GKV-Versicherte \geq 2 Jahren mit NF1 & symptomatisch, inoperabler PN	1.361 – 2.787	1.363 – 2.791	1.364 – 2.794	1.366 – 2.796	1.367 – 2.798

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Mirdametinib (Ezmekly®)	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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Mirdametinib profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Indikation für Mirdametinib wurden der aktuellen SmPC entnommen.

Die Informationen über die Ursache von NF1, die Beschreibung von NF1 und den therapeutischen Bedarf an Mirdametinib basieren auf einschlägiger Literatur.

Um relevante Quellen für die Epidemiologie von NF1 in Deutschland zu identifizieren, wurde eine Handrecherche durchgeführt. Da NF1 sowohl eine genetische als auch chronische Krankheit ist, wurde festgestellt, dass die Prävalenz die geeignete epidemiologische Kennzahl ist, die als Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation verwendet werden sollte.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment Report (EPAR) Ezmekly (Mirdametinib) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. 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.
3. Hirbe, A. C. & Gutmann, D. H. 2014. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet. Neurology*, 13, 834–43.
4. Saleh, M., Dib, A., Beaini, S., Saad, C., Faraj, S., El Joueid, Y., Kotob, Y., Saoudi, L. & Emmanuel, N. 2023. Neurofibromatosis type 1 system-based manifestations and treatments: a review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 44, 1931–47.
5. Evans, D. G., Baser, M. E., McGaughran, J., Sharif, S., Howard, E. & Moran, A. 2002. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics*, 39, 311–4.
6. Rasmussen, S. A., Yang, Q. & Friedman, J. M. 2001. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet*, 68, 1110–8.
7. AstraZeneca GmbH 2023. Fachinformtion - Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln - Stand der Information: Oktober 2023.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2022. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren.
9. Lalvani, S. & Brown, R. M. 2024. Neurofibromatosis Type 1: Optimizing Management with a Multidisciplinary Approach. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 17, 1803–17.
10. Tamura, R. 2021. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *International journal of molecular sciences*, 22.
11. Lee, T. J., Chopra, M., Kim, R. H., Parkin, P. C. & Barnett-Tapia, C. 2023. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases*, 18, 292.
12. Moodley, M. & Lopez, K. R. 2024. Neurofibromatosis type 1 - an update. *Seminars in pediatric neurology*, 52, 101172.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Bergoug, M., Doudeau, M., Godin, F., Mosrin, C., Vallée, B. & Bénédicti, H. 2020. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells*, 9.
17. Li, S., Chen, Z. & Le, L. Q. 2020. New insights into the neurofibroma tumor cells of origin. *Neuro-oncology advances*, 2, i13–i22.
18. Cannon, A., Chen, M. J., Li, P., Boyd, K. P., Theos, A., Redden, D. T. & Korf, B. 2018. Cutaneous neurofibromas in Neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study. *Orphanet journal of rare diseases*, 13, 31.
19. Ho, W. Y., Farrelly, E. & Stevenson, D. A. 2022. Evaluation of the impact of the 2021 revised Neurofibromatosis type 1 diagnostic criteria on time to diagnosis. *American journal of medical genetics. Part A*, 188, 2584–9.
20. Kehrer-Sawatzki, H., Farschtschi, S. & Mautner, V. F. 2021. Revidierte Diagnosekriterien für die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ermöglichen eine fröhle präzise differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen RASopathien und erleichtern die Diagnose. *Monatsschrift Kinderheilkunde*.
21. Legius, E., Messiaen, L., Wolkenstein, P., Pancza, P., Avery, R. A., Berman, Y., Blakeley, J., Babovic-Vuksanovic, D., Cunha, K. S., Ferner, R., Fisher, M. J., Friedman, J. M., Gutmann, D. H., Kehrer-Sawatzki, H., Korf, B. R., Mautner, V. F., Peltonen, S., Rauen, K. A., Riccardi, V., Schorry, E., Stemmer-Rachamimov, A., Stevenson, D. A., Tadini, G., Ullrich, N. J., Viskochil, D., Wimmer, K., Yohay, K., Huson, S. M., Evans, D. G. & Plotkin, S. R. 2021. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 23, 1506–13.
22. Miller, D. T., Freedenberg, D., Schorry, E., Ullrich, N. J., Viskochil, D. & Korf, B. R. 2019. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*, 143.
23. Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H., Evans, D. G., Upadhyaya, M., Towers, R., Gleeson, M., Steiger, C. & Kirby, A. 2007. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics*, 44, 81–8.
24. Jett, K. & Friedman, J. M. 2010. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 12, 1–11.

25. Ejerskov, C., Farholt, S., Nielsen, F. S. K., Berg, I., Thomasen, S. B., Udupi, A., Ågesen, T., de Fine Licht, S. & Handrup, M. M. 2023. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. *Oncology and therapy*, 11, 97–110.
26. Mautner, V. F., Asuagbor, F. A., Dombi, E., Fünsterer, C., Kluwe, L., Wenzel, R., Widemann, B. C. & Friedman, J. M. 2008. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro-oncology*, 10, 593–8.
27. Nguyen, R., Dombi, E., Widemann, B. C., Solomon, J., Fuensterer, C., Kluwe, L., Friedman, J. M. & Mautner, V. F. 2012. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet journal of rare diseases*, 7, 75.
28. Dombi, E., Solomon, J., Gillespie, A. J., Fox, E., Balis, F. M., Patronas, N., Korf, B. R., Babovic-Vuksanovic, D., Packer, R. J., Belasco, J., Goldman, S., Jakacki, R., Kieran, M., Steinberg, S. M. & Widemann, B. C. 2007. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology*, 68, 643–7.
29. Gross, A. M., Singh, G., Akshintala, S., Baldwin, A., Dombi, E., Ukwani, S., Goodwin, A., Liewehr, D. J., Steinberg, S. M. & Widemann, B. C. 2018. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro-oncology*, 20, 1643–51.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Selumetinib (D-959), am 6. November 2023.
31. Carroll, S. L. & Ratner, N. 2008. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia*, 56, 1590–605.
32. Tadini, G., Milani, D., Menni, F., Pezzani, L., Sabatini, C. & Esposito, S. 2014. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *European journal of internal medicine*, 25, 506–10.
33. Fisher, M. J., Blakeley, J. O., Weiss, B. D., Dombi, E., Ahlawat, S., Akshintala, S., Belzberg, A. J., Bornhorst, M., Bredella, M. A., Cai, W., Ferner, R. E., Gross, A. M., Harris, G. J., Listernick, R., Ly, I., Martin, S., Mautner, V. F., Salamon, J. M., Salerno, K. E., Spinner, R. J., Staedtke, V., Ullrich, N. J., Upadhyaya, M., Wolters, P. L., Yohay, K. & Widemann, B. C. 2022. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro-oncology*, 24, 1827–44.
34. Darrigo Junior, L. G., Ferraz, V. E. F., Cormedi, M. C. V., Araujo, L. H. H., Magalhães, M. P. S., Carneiro, R. C., Sales, L. H. N., Suchmacher, M., Cunha, K. S., Filho, A. B., Azulay, D. R. & Geller, M. 2022. Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brain and behavior*, 12, e2599.

35. Kluwe, L., Friedrich, R. E., Korf, B., Fahsold, R. & Mautner, V. F. 2002. NF1 mutations in neurofibromatosis 1 patients with plexiform neurofibromas. *Human mutation*, 19, 309.
36. Prada, C. E., Rangwala, F. A., Martin, L. J., Lovell, A. M., Saal, H. M., Schorry, E. K. & Hopkin, R. J. 2012. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *The Journal of pediatrics*, 160, 461–7.
37. Dombi, E., Ardern-Holmes, S. L., Babovic-Vuksanovic, D., Barker, F. G., Connor, S., Evans, D. G., Fisher, M. J., Goutagny, S., Harris, G. J., Jaramillo, D., Karajannis, M. A., Korf, B. R., Mautner, V., Plotkin, S. R., Poussaint, T. Y., Robertson, K., Shih, C. S. & Widemann, B. C. 2013. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology*, 81, S33–40.
38. Solomon, J., Warren, K., Dombi, E., Patronas, N. & Widemann, B. 2004. Automated detection and volume measurement of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 using magnetic resonance imaging. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*, 28, 257–65.
39. Copley-Merriman, C., Yang, X., Juniper, M., Amin, S., Yoo, H. K. & Sen, S. S. 2021. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolescent health, medicine and therapeutics*, 12, 55–66.
40. Kim, A., Gillespie, A., Dombi, E., Goodwin, A., Goodspeed, W., Fox, E., Balis, F. M. & Widemann, B. C. 2009. Characteristics of children enrolled in treatment trials for NF1-related plexiform neurofibromas. *Neurology*, 73, 1273–9.
41. 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., Nghiempuh, 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.
42. Koerling, A. L. 2020. No friends 1. *Orphanet journal of rare diseases*, 15, 50.
43. Mautner, V. F., Hartmann, M., Kluwe, L., Friedrich, R. E. & Fünsterer, C. 2006. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*, 48, 160–5.
44. Plotkin, S. R., Davis, S. D., Robertson, K. A., Akshintala, S., Allen, J., Fisher, M. J., Blakeley, J. O., Widemann, B. C., Ferner, R. E. & Marcus, C. L. 2016. Sleep and pulmonary outcomes for clinical trials of airway plexiform neurofibromas in NF1. *Neurology*, 87, S13–20.

45. Zacharia, T. T., Jaramillo, D., Poussaint, T. Y. & Korf, B. 2005. MR imaging of abdominopelvic involvement in neurofibromatosis type 1: a review of 43 patients. *Pediatric radiology*, 35, 317–22.
46. Nguyen, R., Kluwe, L., Fuensterer, C., Kentsch, M., Friedrich, R. E. & Mautner, V. F. 2011. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *The Journal of pediatrics*, 159, 652–5.e2.
47. Avery, R. A., Katowitz, J. A., Fisher, M. J., Heidary, G., Dombi, E., Packer, R. J. & Widemann, B. C. 2017. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology*, 124, 123–32.
48. Higham, C. S., Dombi, E., Rogiers, A., Bhaumik, S., Pans, S., Connor, S. E. J., Miettinen, M., Sciot, R., Tirabosco, R., Brems, H., Baldwin, A., Legius, E., Widemann, B. C. & Ferner, R. E. 2018. The characteristics of 76 atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis 1 associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neuro-oncology*, 20, 818–25.
49. Zehou, O., Fabre, E., Zelek, L., Sbidian, E., Ortonne, N., Banu, E., Wolkenstein, P. & Valeyrie-Allanore, L. 2013. Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review. *Orphanet journal of rare diseases*, 8, 127.
50. Mautner, V. F., Friedrich, R. E., von Deimling, A., Hagel, C., Korf, B., Knöfel, M. T., Wenzel, R. & Fünsterer, C. 2003. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1: MRI supports the diagnosis of malignant plexiform neurofibroma. *Neuroradiology*, 45, 618–25.
51. Heaney, A., Wilburn, J., Langmead, S., Blakeley, J., Huson, S., Jim, C. & McKenna, S. P. 2019. A qualitative study of the impact of plexiform neurofibromas on need fulfilment in adults with neurofibromatosis type 1. *SAGE open medicine*, 7, 2050312119829680.
52. Lai, J. S., Jensen, S. E., Charrow, J. & Listernick, R. 2019. Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. *The Journal of pediatrics*, 206, 190–6.
53. Yoo, H. K., Porteous, A., Ng, A., Haria, K., Griffiths, A., Lloyd, A., Yang, X., Kazeem, G. & Barut, V. 2023. Impact of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas on the health-related quality of life and work productivity of adult patients and caregivers in the UK: a cross-sectional survey. *BMC neurology*, 23, 419.
54. Jayachandran, D., Sunantha, S., Gopalaiah, H. & Veeraraghavan, G. 2014. Plexiform neurofibromatosis involving face and oral cavity. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*, 18, 114–7.

55. Granström, S., Langenbruch, A., Augustin, M. & Mautner, V. F. 2012. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 224, 160–7.
56. Rosnau, K., Hashmi, S. S., Northrup, H., Slopis, J., Noblin, S. & Ashfaq, M. 2017. Knowledge and Self-Esteem of Individuals with Neurofibromatosis Type 1 (NF1). *Journal of genetic counseling*, 26, 620–7.
57. Jensen, S. E., Patel, Z. S., Listernick, R., Charrow, J. & Lai, J. S. 2019. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *Journal of clinical psychology in medical settings*, 26, 259–70.
58. Barton, B. & North, K. 2004. Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Developmental medicine and child neurology*, 46, 553–63.
59. Boyd, K. P., Korf, B. R. & Theos, A. 2009. Neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 61, 1–14; quiz 5–6.
60. Johnson, N. S., Saal, H. M., Lovell, A. M. & Schorry, E. K. 1999. Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: evidence and proposed interventions. *The Journal of pediatrics*, 134, 767–72.
61. Foji, S., Mohammadi, E., Sanagoo, A. & Jouybari, L. 2022. How do people with neurofibromatosis type 1 (the forgotten victims) live? A grounded theory study. *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy*, 25, 659–66.
62. Kenborg, L., Duun-Henriksen, A. K., Dalton, S. O., Bidstrup, P. E., Doser, K., Rubjerg, K., Pedersen, C., Krøyer, A., Johansen, C., Andersen, K. K., Østergaard, J. R., Hove, H., Sørensen, S. A., Riccardi, V. M., Mulvihill, J. J. & Winther, J. F. 2020. Multisystem burden of neurofibromatosis 1 in Denmark: registry- and population-based rates of hospitalizations over the life span. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 22, 1069–78.
63. Gutmann, D. H., Blakeley, J. O., Korf, B. R. & Packer, R. J. 2013. Optimizing biologically targeted clinical trials for neurofibromatosis. *Expert opinion on investigational drugs*, 22, 443–62.
64. Armstrong, A. E., Belzberg, A. J., Crawford, J. R., Hirbe, A. C. & Wang, Z. J. 2023. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC cancer*, 23, 553.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-063.
66. Nguyen, R., Ibrahim, C., Friedrich, R. E., Westphal, M., Schuhmann, M. & Mautner, V. F. 2013. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 15, 691–7.

67. Canavese, F. & Krajbich, J. I. 2011. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. *Journal of pediatric orthopedics*, 31, 303–11.
68. Acar, S., Armstrong, A. E. & Hirbe, A. C. 2022. Plexiform neurofibroma: shedding light on the investigational agents in clinical trials. *Expert opinion on investigational drugs*, 31, 31–40.
69. Loree, T. R., North, J. H., Jr., Werness, B. A., Nangia, R., Mullins, A. P. & Hicks, W. L., Jr. 2000. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the head and neck: analysis of prognostic factors. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 122, 667–72.
70. Miao, R., Wang, H., Jacobson, A., Lietz, A. P., Choy, E., Raskin, K. A., Schwab, J. H., Deshpande, V., Nielsen, G. P., DeLaney, T. F., Cote, G. M., Hornicek, F. J. & Chen, Y. E. 2019. Radiation-induced and neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) have worse outcomes than sporadic MPNST. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 137, 61–70.
71. Sharif, S., Ferner, R., Birch, J. M., Gillespie, J. E., Gattamaneni, H. R., Baser, M. E. & Evans, D. G. 2006. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24, 2570–5.
72. 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.
73. Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P., Fisher, M. J., Weiss, B., Kim, A., Bornhorst, M., Shah, A. C., Martin, S., Roderick, M. C., Pichard, D. C., Carbonell, A., Paul, S. M., Therrien, J., Kapustina, O., Heisey, K., Clapp, D. W., Zhang, C., Peer, C. J., Figg, W. D., Smith, M., Glod, J., Blakeley, J. O., Steinberg, S. M., Venzon, D. J., Doyle, L. A. & Widemann, B. C. 2020. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *The New England journal of medicine*, 382, 1430–42.
74. 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.
75. Hoy, S. M. 2025. Mirdametinib: First Approval. *Drugs*, 85, 977–84.
76. Jackson, K. D., Durandis, R. & Vergne, M. J. 2018. Role of Cytochrome P450 Enzymes in the Metabolic Activation of Tyrosine Kinase Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 2367.

77. DiEugenio, J. 2025. Interview with Prof. C. Moertel: Mirdametinib Provides Long-Awaited treatment option - February 18, 2025 - Verfügbar unter: <https://www.onclive.com/view/mirdametinib-provides-long-awaited-treatment-option-in-nfl-associated-pn>. OncLive.
78. Lammert, M., Friedman, J. M., Kluwe, L. & Mautner, V. F. 2005. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Archives of dermatology*, 141, 71–4.
79. Kallionpää, R. A., Uusitalo, E., Leppävirta, J., Pöyhönen, M., Peltonen, S. & Peltonen, J. 2018. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 20, 1082–6.
80. Poyhonen, M., Kytölä, S. & Leisti, J. 2000. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *Journal of medical genetics*, 37, 632–6.
81. Huson, S. M., Compston, D. A. & Harper, P. S. 1989. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *Journal of medical genetics*, 26, 712–21.
82. Evans, D. G., Howard, E., Giblin, C., Clancy, T., Spencer, H., Huson, S. M. & Laloo, F. 2010. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *American journal of medical genetics. Part A*, 152a, 327–32.
83. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31. Dezember 2024; Code: 12421-0002.
84. SpringWorks Therapeutics Germany GmbH 2025. Herleitung der Zielpopulation von Mirdametinib.
85. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024.
86. AstraZeneca GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selumetinib (Koselugo®) - Modul 3A - Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 - Stand: 12.08.2021.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1238 Selumetinib (Neurofibromatose Typ 1) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - - Dossierbewertung - Auftrag: G21-24 - Version: 1.0 - Stand: 11.11.2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsrate pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirdametinib	Pädiatrische und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	In Zyklen: 2 mg/m ² KOF zweimal täglich für 21 Tage eines 28-Tage-Zyklus, kontinuierlich	273	1	273
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend	-	-	-	-	
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [1]</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurden der SmPC entnommen [1]. Die empfohlene Gabe ist zweimal täglich 2 mg/m² Körperoberfläche (KFO) oral als Kapsel/Tablette oder Suspension an den ersten 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus. Es ist eine kontinuierliche Anwendung bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität vorgesehen.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als

zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirdametinib	Pädiatrische und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	273	Minimum bei Patienten mit $0,40 \text{ m}^2 - 0,69 \text{ m}^2$ KOF: 1 mg Maximum bei Patienten mit $\geq 1,5 \text{ m}^2$ KOF: 4 mg	1 mg x 2 x 273 Tage = 546 mg 4 mg x 2 x 273 Tage = 2.184 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Mirdametinib wurde auf Basis der EPAR berechnet [1]. Die Dosierungsschema wird in vier KOF-Gruppen eingeteilt mit einer maximalen Dosis von 4 mg zweimal täglich (siehe Tabelle 3-9). Für Patientinnen mit einer KOF kleiner als

0,40 m² sind keine Dosisempfehlungen etabliert. Die KOF lässt sich durch die Formel von Dubois und Dubois (DuBois-Formel) berechnen [2].

Tabelle 3-9: Empfohlenes Dosierungsschema von Mirdametinib basierend auf der Körperoberfläche

Körperoberfläche (KOF)	Empfohlene Dosierung
0,40 – 0,69 m ²	1 mg zweimal täglich
0,70 – 1,04 m ²	2 mg zweimal täglich
1,05 – 1,49 m ²	3 mg zweimal täglich
≥1,50 m ²	4 mg zweimal täglich

Quelle: [1]

Somit ergibt sich als Berechnungsgrundlage für den Jahresverbrauch eine Spanne von 1 – 4 mg zweimal täglich Mirdametinib und für den Jahresverbrauch selbst eine Spanne von 546 – 2.184 mg Mirdametinib.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Mirdametinib	6.475,59 € ^a 1 mg, 42 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen PZN: 19872180 6.475,59 € ^a 1 mg, 42 Hartkapseln PZN: 19872168 12.893,52 € ^a 2 mg, 42 Hartkapseln PZN: 19872151	6.107,29 € [1,77 € ^b , 366,53 € ^c] 6.107,29 € [1,77 € ^b , 366,53 € ^c] 12.158,69 € [1,77 € ^b , 733,06 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend	-	-

a: Apothekenabgabepreis
 b: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V
 c: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a SGB V
 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie die Apothekenabgabepreise wurden gemäß der IFA-Auftragsbestätigung vom 01.09.2025 gelistet. Die EPAR empfiehlt die Anwendung der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder im Alter von 2 bis unter 6 Jahren sowie Patienten, die nicht in der Lage sind, Hartkapseln zu schlucken. Die Hartkapseln dürfen nicht zerkaut, zerstoßen oder geöffnet werden, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis eingenommen wird.

Die Angaben der Kosten pro Packung des zu bewertenden Arzneimittels Mirdametinib entsprechen dem jeweiligen Apothekenabgabepreis und wurden der IFA-Auftragsbestätigung vom 01.09.2025 entnommen. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte berechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 €
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.

Der Apothekenabgabepreis für Mirdametinib beträgt 6.475,59 € für 42 Einheiten à 1 mg und 12.893,52 € für 42 Einheiten à 2 mg. Nach Abzug der zuvor genannten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 6.107,29 € für 42 Einheiten à 1 mg und 12.158,69 € für 42 Einheiten à 2 mg an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirdametinib	Pädiatrische und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	Zweidimensionale echokardiographische Untersuchung, GOP 33030 Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte bis zum vollendeten 5. Lebensjahr (GOP 06210) Oder Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 06211) Oder Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahrs (GOP 06212)	Vor Beginn der Therapie und danach 1 x pro Quartal im 1. Jahr Vor Beginn der Therapie ^a	4 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend.	-	-	-	-
a: Die Fachinformation empfiehlt darüber hinaus Untersuchungen in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und immer dann, wenn bei einem Patienten Sehstörungen auftreten, was Patienten individuell unterschiedlich ist. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [1]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der SmPC fallen folgende GKV-Leistungen im Rahmen der Anwendung von Mirdametinib an ophthalmologische Untersuchung und Echokardiogramm.

Aufgrund des Risikos möglicher okulärer Nebenwirkungen ist vor dem Beginn der Behandlung mit Mirdametinib eine augenärztliche Untersuchung nötig [1]. Hierbei wird je nach Alter der Patienten die GOP 06210, GOP 06211 bzw. GOP 06212 abgerechnet. Zur Berechnung wird der

Mittelwert der drei GOP herangezogen. Diese Untersuchung ist patientenindividuell in regelmäßigen Abständen und bei auftretenden Sehstörungen zu wiederholen, somit könnten die Kosten hierfür teurer ausfallen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4. Sicherheit des vorliegenden Nutzendossiers).

Vor der ersten Gabe von Mirdametinib sollte ein Echokardiogramm bei allen Patienten durchgeführt werden, um eine eventuelle asymptomatische linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zu identifizieren. Das EKG ist obligatorisch und fällt regelhaft als zusätzliche Leistung im Vorfeld der Mirdametinib-Behandlung an sowie alle drei Monate im ersten Behandlungsjahr. Danach sind Echokardiogrammuntersuchungen nur wenn patientenindividuell klinisch erforderlich durchzuführen und daher hier nicht berechnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zweidimensionale echokardiographische Untersuchung, GOP 33030	89,36 €
Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte bis zum vollendeten 5. Lebensjahr (GOP 06210)	18,47 €
Oder Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 06211)	14,50 €
Oder Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (GOP 06212)	16,86 €
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [3]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen basieren auf den Gebührenordnungspositionen (GOP) des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 3. Quartal 2025 [3].

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mirdametinib	Pädiatrische und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	Zweidimensionale echokardiographische Untersuchung, GOP 33030	357,44 €
		Augenärztliche Grundpauschale Mittelwert GOP 06211, GOP 06211 und GOP 06212	16,61 €
Mirdametinib gesamt			374,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend.	-	-	-
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenfassung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) [4]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirdametinib	Pädiatrische und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1(NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	79.394,77 € - 316.125,94 €	374,05 €	-	79.168,82 € - 316.499,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend.	-	-	-	-	-

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsbereichs, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulanten und stationären Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten 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.

Mirdametinib wird hauptsächlich im ambulanten Sektor eingesetzt, eine Unterteilung in den Verbrauch innerhalb der beiden Sektoren wird daher als nicht notwendig erachtet.

Im Folgenden wird qualitativ diskutiert, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebietes zu erwarten sind.

Kontraindikationen

Gemäß SmPC ist Mirdametinib in Patienten kontraindiziert, die eine Überempfindlichkeit gegen die folgenden Bestandteile von dem zu bewertenden Arzneimittel haben [1]:

- Für Kapseln: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Brillantblau FCF, Kaliumhydroxid, Propylenglycol, Gereinigtes Wasser, Schellack
- Für Tabletten: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Sucralose, Magnesiumstearat, Traubendaroma (Getrocknete Glukoseflüssigkeit, Künstliches Aroma, Modifizierte Maisstärke (E1422), Triacetin (E1518))

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine Änderungen zu erwarten, da die Jahrestherapiekosten nur auf Ebene des individuellen Patienten anzugeben sind.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden der SmPC des zu bewertenden Arzneimittels Mirdametinib (Stand: August 2025) entnommen. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Mirdametinib basieren auf der IFA-Auftragsbestätigung vom 01.09.2025. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit Mirdametinib wurden auf Basis der aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen kalkuliert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment Report (EPAR) Ezmekly (Mirdametinib) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. Du Bois, D. & Du Bois, E. F. 1916. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Archives of Internal Medicine. 1916;XVII(6_2):863-71.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)- Stand: 3. Quartal 2025 - Online - Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf> - Zugriff am 06.08.2025.
4. SpringWorks Therapeutics Germany GmbH 2025. Kostenberechnung für Mirdametinib.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurde der SmPC des Arzneimittels Ezmekly (Stand: August 2025) entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ezmekly soll von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Tumoren im Zusammenhang mit NF1 erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Ezmekly beträgt an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus zweimal täglich (etwa alle 12 Stunden) 2 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Die Höchstdosis ist 4 mg zweimal täglich (siehe Tabelle 1).

Für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und für Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln ganz zu schlucken, gibt es Ezmekly auch als 1 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, die in Wasser aufgelöst werden kann. Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF unter 0,40 m² ist nicht festgestellt worden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis basierend auf Körperoberfläche

Körperoberfläche (KOF)	Empfohlene Dosis
0,40 bis 0,69 m ²	1 mg zweimal täglich
0,70 bis 1,04 m ²	2 mg zweimal täglich
1,05 bis 1,49 m ²	3 mg zweimal täglich
≥ 1,50 m ²	4 mg zweimal täglich

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Ezmekly soll bis zur Progression der PN oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Versäumte Dosis

Wenn eine Ezmekly-Dosis versäumt wird, ist keine weitere Dosis einzunehmen. Der Patient sollte die Einnahme mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen.

Erbrechen

Bei Erbrechen nach Anwendung von Ezmekly ist keine weitere Dosis einzunehmen. Der Patient sollte die Einnahme mit der nächsten geplanten Dosis fortsetzen. Fälle von Erbrechen sind gemäß klinischer Indikation zu behandeln, einschließlich der Anwendung von Antiemetika.

Dosisanpassungen

Eine Unterbrechung der Einnahme und/oder Dosisreduktion oder das dauerhafte Absetzen von Ezmekly kann auf Grundlage der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die empfohlenen Dosisreduktionen sind in Tabelle 2 angegeben. Bei Patienten, die Ezmekly nach einer Dosisreduktion nicht vertragen, ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisreduktionen

Körperoberfläche (KOF)	Reduzierte Dosis	
	Morgen	Abend
0,40 bis 0,69 m ²	1 mg einmal täglich	
0,70 bis 1,04 m ²	2 mg	1 mg
1,05 bis 1,49 m ²	2 mg	2 mg
≥ 1,50 m ²	3 mg	3 mg

Die Behandlung der Patienten im Falle der mit diesem Arzneimittel einhergehenden Nebenwirkungen ist in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3: Empfohlene Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Empfohlene Dosismodifikation für Ezmekly
Augentoxizität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	
Grad ≤ 2	Behandlung fortsetzen. Ophthalmologische Untersuchungen sind alle 2 bis 4 Wochen bis zur Besserung zu erwägen.
Grad ≥ 3	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Bei Abklingen nach ≤ 14 Tagen Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2). Bei Abklingen nach > 14 Tagen Absetzen der Behandlung erwägen.
Asymptomatische Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinal pigment epithelium detachment, RPED)	Behandlung fortsetzen. Eine ophthalmologische Untersuchung ist alle 3 Wochen bis zum Abklingen durchzuführen.
Symptomatische RPED	Behandlung bis zum Abklingen aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).

Netzhautvenenverschluss (retinal vein occlusion, RVO)	Behandlung dauerhaft absetzen.
Erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction, LVEF) (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8)	
Asymptomatische absolute Verringerung der LVEF, weniger als 20 % gegenüber Ausgangswert und größer als die untere Normgrenze	Behandlung fortsetzen.
Asymptomatische absolute Verringerung der LVEF, 10 % oder mehr gegenüber Ausgangswert und weniger als die untere Normgrenze.	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).
Bei jeder absoluten Verringerung der LVEF, 20 % oder mehr gegenüber Baseline.	Behandlung dauerhaft absetzen.
Hauttoxizität (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	
akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 1 oder 2	Behandlung fortsetzen.
Inakzeptable akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 2 oder Grad 3	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).
akneiforme Dermatitis oder nicht-akneähnlicher Ausschlag Grad 3 oder 4	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	
Inakzeptabel Grad 2 oder Grad 3	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2).
Grad 4	Behandlung bis zur Besserung aussetzen. Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 2). Absetzen erwägen.

^aNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen. Klinische Daten über Patienten im Alter ab 65 Jahren sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Auf Grundlage einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik wird bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion eine Dosisanpassung nicht empfohlen. Ezmekly ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{CrCl} \geq 15$ bis < 30 ml/min) oder Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) nicht untersucht worden; daher kann keine Dosisempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Auf Grundlage einer Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht beeinträchtigter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $>$ ULN bis $1,5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN) nicht empfohlen. Ezmekly ist bei Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht worden; daher kann keine Dosisempfehlung abgegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ezmekly bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ezmekly ist zum Einnehmen.

Die Kapseln können mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ezmekly Kapseln sind im Ganzen mit Trinkwasser zu schlucken. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut, zerstoßen oder geöffnet werden, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis eingenommen wird.

Für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Kapseln zu schlucken, gibt es Ezmekly auch als 1 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, die in Wasser aufgelöst werden kann. Die Art der Anwendung ist der Fachinformation für Ezmekly Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu entnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augentoxizität

Patienten sind anzuweisen, neu auftretende Sehstörungen zu melden. In klinischen Studien, in denen erwachsene Patienten Ezmekly erhielten, wurde über häufige Fälle von

Netzhautvenenverschluss (RVO) und Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPED) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Einleitung der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und immer dann, wenn ein Patient neu auftretende oder sich verschlimmernde Sehstörungen wie verschwommenes Sehen meldet, ist eine umfassende ophthalmologische Untersuchung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erforderlich. Bei Nebenwirkungen die Augen betreffend muss die Mirdametinib-Therapie je nach Schweregrad der Nebenwirkung unterbrochen und anschließend die Dosis reduziert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Wenn RVO diagnostiziert wird, ist die Behandlung mit Mirdametinib dauerhaft abzusetzen. Wenn symptomatische RPED diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Mirdametinib bis zum Abklingen unterbrochen und bei Fortsetzen der Behandlung die Dosis reduziert werden. Bei Diagnose von RPED ohne verminderte Sehschärfe kann die Behandlung fortgesetzt werden, aber eine ophthalmologische Untersuchung muss alle 3 Wochen bis zum Abklingen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Asymptomatische Verringerung der LVEF von $\geq 10\%$ gegenüber Ausgangswert trat in der ReNeu Studie bei 17 % der erwachsenen Patienten und bei 27 % der pädiatrischen Patienten auf. Alle Fälle von erniedrigter LVEF bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten in den klinischen Studien waren asymptomatisch (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit einer Vorgeschichte von beeinträchtigter LVEF oder einer Ausgangs-Ejektionsfraktion unter der institutionellen unteren Normgrenze (lower limit of normal, LLN) waren nicht Bestandteil von Studien. Die LVEF ist vor Einleitung der Behandlung per Echokardiogramm zu beurteilen, um Ausgangswerte zu bestimmen, außerdem alle 3 Monate während des ersten Jahres und anschließend bei entsprechender klinischer Indikation. Vor Beginn der Behandlung muss die Ejektionsfraktion der Patienten über der institutionellen LLN liegen.

Erniedrigte LVEF kann mithilfe von Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hauttoxizität

Nebenwirkungen die Haut betreffend, einschließlich Ausschlag (akneiforme Dermatitis oder nichtakneähnlicher Ausschlag), trockene Haut, Pruritus, Ekzem und Veränderungen der Haare wurden in der ReNeu-Studie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Hautreaktionen auftreten, sollten Patienten sich an ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal wenden. Eine unterstützende Behandlung, z. B. Anwendung von Pflegecremes, ist bei den ersten Anzeichen einer Hauttoxizität einzuleiten. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss die Mirdametinib-Therapie unterbrochen, die Dosis reduziert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Karzinogenitätsrisiko

Ein potenzielles Karzinogenitätsrisiko beim Menschen konnte im klinischen Expositionsbereich nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Die Anwendung von Mirdametinib bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Sowohl männliche als auch weibliche (fortpflanzungsfähige) Patienten sind anzuweisen, wirksame Verhütungsmittel anzuwenden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Mirdametinib

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Mirdametinib durch mehrere UridindiphosphatGlucuronosyltransferase (UGT)- und Carboxylesterase (CES)-Enzyme verstoffwechselt wird. Es wurden keine klinischen Studien zur Bewertung der Wirkung eines starken Induktors und Inhibitors dieser Enzyme durchgeführt. Deshalb ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Mirdametinib und Arzneimitteln, die bekanntermaßen diese Enzyme entweder anregen oder hemmen: Probenecid, Diclofenac (UGT-Inhibitoren), Rifampicin (UGT-Induktor) (siehe Abschnitt 5.2).

Wirkungen von Mirdametinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Hormonelle Kontrazeptiva

Die Wirkung von Mirdametinib auf die Exposition von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva ist nicht bewertet worden. Daher ist Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, die Anwendung einer zusätzlichen Barrieremethode zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.6).

Wirkungen von Magensäure senkenden Wirkstoffen

Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Kombination von Mirdametinib mit Protonenpumpenhemmern, Antiazida oder H2-Rezeptor-Antagonisten klinisch bedeutsam ist, da die Auflösung von Mirdametinib nicht pH-abhängig ist. Ezmekly kann ohne Einschränkung gleichzeitig mit Wirkstoffen, die den pH-Wert im Magen modifizieren (d. h. H2-Rezeptor-Antagonisten und Protonenpumpenhemmer), angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Gebärfähige Frauen sind zu informieren, dass Ezmekly den Fetus schädigen kann und eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Ezmekly zu vermeiden ist. Es wird empfohlen,

vor Einleitung der Behandlung bei gebärfähigen Frauen einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sowohl weibliche als auch männliche (fortpflanzungsfähige) Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung und für 6 Monate bzw. 3 Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmittel anzuwenden. Die Wirkung von Mirdametinib auf die Exposition von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva ist nicht bewertet worden. Daher muss Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva verwenden, zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode empfohlen werden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten mit der Anwendung von Mirdametinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ezmekly darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin oder Partnerin eines mit Ezmekly behandelten männlichen Patienten schwanger wird, ist sie über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Mirdametinib oder die zugehörigen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll das Stillen während der Behandlung mit Ezmekly unterbrochen und erst eine Woche nach der letzten Dosis wieder fortgesetzt werden.

Fertilität

Auf Grundlage von Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann die Fertilität von fortlaufungsfähigen Männern und Frauen beeinträchtigt werden. Es ist nicht bekannt, ob die Wirkungen auf männliche und weibliche Fortpflanzungsorgane reversibel sind (siehe Abschnitt 5.3). Zum Einfluss von Mirdametinib auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ezmekly hat möglicherweise einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung und verschwommenes Sehen wurden bei der Anwendung von Mirdametinib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit diesen Symptomen müssen beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei den erwachsenen NF1-Patienten waren die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grads akneiforme Dermatitis (83 %), Diarröh (55 %), Übelkeit (55 %), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (47 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (41 %), Erbrechen (37 %), und Ermüdung (36 %). Nebenwirkungen, die bei > 1 erwachsenem Patienten zum Absetzen führten,

waren akneiforme Dermatitis, Diarröh, Übelkeit, Ausschlag und Erbrechen. Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gemeldet: Abdominalschmerzen (3 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (1,3 %) und Netzhautvenenverschluss (1,3 %).

Bei den pädiatrischen NF1-Patienten waren die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grads Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (59 %), Diarröh (55 %), akneiforme Dermatitis (43 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (41 %), Abdominalschmerzen (40 %), Erbrechen (40 %) und Kopfschmerzen (36 %). Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gemeldet: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (1,7 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Bestimmung des Sicherheitsprofils von Mirdametinib erfolgte nach Beurteilung einer kombinierten Sicherheitspopulation aus 75 erwachsenen und 58 pädiatrischen Patienten, die an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus eine Dosis von 2 mg/m² zweimal täglich erhielten. Dieser Patientenpool bestand aus 114 Patienten (58 erwachsene, 56 pädiatrische) in der ReNeu-Studie (der pivotale Datensatz) und 19 Patienten (17 erwachsene, 2 pädiatrische) in der NF-106-Studie.

Bei den Erwachsenen (N = 75) betrug die mediane Gesamtdauer der Mirdametinib-Behandlung 18,7 Monate (Bereich: 0,4 bis 45,6 Monate).

Bei den Kindern (N = 58, einschließlich 32 Patienten im Alter von ≥ 2 bis 11 Jahren) betrug die mediane Gesamtdauer der Mirdametinib-Behandlung 21,9 Monate (Bereich: 1,6 bis 40,1 Monate).

Tabelle 4 enthält die in der Sicherheitspopulation festgestellten Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse klassifiziert. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die bevorzugten Bezeichnungen nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad angeordnet. Die Häufigkeiten des Auftretens von Nebenwirkungen sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Tabelle 4: In der Sicherheitspopulation gemeldete Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	MedDRA-Bezeichnung	Erwachsene (N=75)		Kinder (N=58)	
		Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher	Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Paronychie	Häufig (3 %)	-	Sehr häufig (33 %)	-
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig (16 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (36 %)	Häufig (2 %)
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Häufig (9%)	-	Häufig (7 %)	-
	Retinaler Venenverschluss	Häufig (3 %)	Häufig (1 %)	-	-
	Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPED)	Häufig (1 %)	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarröh	Sehr häufig (55 %)	-	Sehr häufig (53 %)	Häufig (5 %)
	Übelkeit	Sehr häufig (55 %)	-	Sehr häufig (29 %)	-
	Erbrechen	Sehr häufig (37 %)	-	Sehr häufig (40 %)	-
	Abdominalschmerz ^a	Sehr häufig (20 %)	Häufig (4 %)	Sehr häufig (40 %)	Häufig (3 %)
	Obstipation	Sehr häufig (19 %)	-	Sehr häufig (10 %)	-
	Mundtrockenheit	Häufig (7 %)	-	-	-
	Stomatitis ^b	Häufig (5 %)	-	Sehr häufig (19 %)	-
Erkrankungen der Haut und	Dermatitis akneiform	Sehr häufig (83 %)	Häufig (7 %)	Sehr häufig (43 %)	Häufig (2 %)

MedDRA-Systemorganklasse	MedDRA-Bezeichnung	Erwachsene (N=75)		Kinder (N=58)	
		Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher	Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher
des Unterhautgewebes	Ausschlag ^c	Sehr häufig (17 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (33 %)	Häufig (2 %)
	Trockene Haut	Sehr häufig (13 %)	-	Sehr häufig (17 %)	-
	Alopezie	Sehr häufig (12 %)	-	Sehr häufig (14 %)	-
	Pruritus	Sehr häufig (13 %)	-	Sehr häufig (12 %)	-
	Ekzem	Häufig (3 %)	-	Sehr häufig (14 %)	-
	Änderungen der Haarfarbe	Häufig (1 %)	-	Sehr häufig (12 %)	-
	Haarstrukturveränderung	Häufig (1 %)	-	Häufig (5 %)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^d	Sehr häufig (41 %)	Häufig (7 %)	Sehr häufig (41 %)	Häufig (2 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Sehr häufig (36 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (12 %)	-
	Ödem peripher ^e	Sehr häufig (12 %)	-	Häufig (5 %)	-
Untersuchungen	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Sehr häufig (47 %)	Häufig (3 %)	Sehr häufig (59 %)	Häufig (5 %)
	AST erhöht	Sehr häufig (16 %)	-	Häufig (9 %)	-

MedDRA-Systemorgan klasse	MedDRA-Bezeichnung	Erwachsene (N=75)		Kinder (N=58)	
		Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher	Gesamthäufigkeit (alle CTCAE-Grade)	Häufigkeit von CTCAE Grad 3 und höher
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Sehr häufig (14 %)	-	Sehr häufig (24 %)	-
	Auswurffraktion verkleinert	Sehr häufig (12 %)	-	Sehr häufig (26 %)	Häufig (2 %)
	Neutrophilenzahl erniedrigt	Häufig (8 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (30 %)	Sehr häufig (11 %)
	Leukozytenzahl erniedrigt	Häufig (7 %)	-	Sehr häufig (39 %)	-
	ALT erhöht	Häufig (7 %)	-	Sehr häufig (21 %)	-

^a Abdominalschmerzen umfasst Abdominalschmerzen und Schmerzen im Oberbauch.

^b Stomatitis umfasst Stomatitis, Mundulzeration, aphthöses Ulkus.

^c Ausschlag umfasst Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag pustulös, erythematösen Hautausschlag, Ausschlag papulös, exfoliativen Hautausschlag, makulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.

^d Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems umfasst Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Arthralgie, Knochenschmerzen.

^e Peripheres Ödem umfasst peripheres Ödem, periphere Schwellung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Augentoxizität

In der ReNeu-Studie wurde Netzhautvenenverschluss (RVO) bei 3 % der erwachsenen Patienten beobachtet, einschließlich Netzhautvenenverschluss Grad 3 bei 1,7 % der Patienten, der zu einem 11 dauerhaften Absetzen der Behandlung führte. Asymptomatische Abhebung des retinalen Pigmentepithels Grad 1 trat bei 1,7 % der Patienten auf und wurde ohne Dosismodifikation behandelt. Verschwommenes Sehen wurde von 12 % der erwachsenen Patienten gemeldet. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von Augentoxizität bei Erwachsenen betrug 147 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 267 Tage. Unter

diesen Erwachsenen berichteten 38 % der Patienten über das Abklingen der Augentoxizität, während 25 % ein Abklingen der Ereignisse mit Folgenangaben.

Verschwommenes Sehen wurde von 7 % der pädiatrischen Patienten gemeldet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von verschwommenem Sehen betrug bei den pädiatrischen Patienten 161 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 29 Tage. Alle pädiatrischen Patienten berichteten über das Abklingen von Ereignissen von verschwommenem Sehen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

In der ReNeu-Studie wurde asymptomatische erniedrigte LVEF bei 16 % der Erwachsenen berichtet. Von diesen Patienten meldete nur einer eine LVEF bis < 50 %, was zum Absetzen der Behandlung führte. Danach stellten sich die Normalwerte wieder ein. Unter den restlichen erwachsenen Patienten mit erniedriger LVEF wurde die Gabe bei fünf unterbrochen und bei einem Patienten die Dosis reduziert. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von erniedriger LVEF bei Erwachsenen betrug 70 Tage. Erniedrigte LVEF klang bei 89 % der erwachsenen Patienten ab.

In der ReNeu-Studie wurde asymptomatische erniedrigte LVEF bei 27 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Von diesen Patienten meldete einer eine LVEF bis < 50 %, die ohne Dosismodifikation wieder auf die Normalwerte zurückkehrte. Ein Patient hatte eine erniedrigte LVEF Grad 3, die ohne Dosismodifikation abklang, und bei einem weiteren Patienten mit Grad 2 wurde die Gabe unterbrochen. Die Ereignisse erniedriger LVEF bei den restlichen Patienten entsprachen Grad 2, und gegen diese Ereignisse wurden keine Änderungen an der Studienbehandlung vorgenommen. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von erniedriger LVEF bei pädiatrischen Patienten betrug 132 Tage. Die erniedrigte LVEF klang bei 67 % der pädiatrischen Patienten ab (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hauttoxizität

In der ReNeu-Studie traten akneiforme Dermatitis und nicht-akneähnlicher Ausschlag bei 90 % der erwachsenen Patienten auf. Akneiforme Dermatitis Grad 3 und andere Arten von Ausschlägen traten bei 9 % bzw. 1,7 % der erwachsenen Patienten auf. Ausschläge führten bei 10 % der erwachsenen Patienten und zum Absetzen der Behandlung und bei 10 % der Erwachsenen zu Dosisreduktionen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von Ausschlägen betrug bei erwachsenen Patienten 9 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 115 Tage. Unter diesen erwachsenen Patienten berichteten 33 (64 %) ein Abklingen ihres Ausschlags, 3 (6 %) berichteten über Abklingen mit Folgen, und 8 (15 %) gaben an, dass ihr Ausschlag im Abklingen begriffen war.

In der ReNeu-Studie traten akneiforme Dermatitis und nicht-akneähnlicher Ausschlag bei 70 % der pädiatrischen Patienten auf. Akneiforme Dermatitis Grad 3 und nicht-akneähnlicher Ausschlag traten bei 1,8 % bzw. 1,8 % auf. Ausschläge führten bei 4 % der pädiatrischen Patienten zum Absetzen der Behandlung und bei 4 % der pädiatrischen Patienten zu Dosisreduktionen. Akneiforme Dermatitis kam bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren häufiger vor, und andere Arten von Ausschlägen kamen bei Patienten im Alter von 2 bis 11

Jahren häufiger vor. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen von Ausschlag bei pädiatrischen Patienten betrug 15 Tage. Die mediane Dauer bis zum Abklingen betrug 155 Tage. Unter diesen pädiatrischen Patienten berichteten 27 (69 %) ein Abklingen ihres Ausschlages, und 3 (8 %) gaben an, dass ihr Ausschlag im Abklingen begriffen war (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems

In der ReNeu-Studie wurden Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (einschließlich Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Arthralgie, Knochenschmerzen) bei 41 % der erwachsenen und 41 % der pädiatrischen 12 Patienten berichtet. Zu den zur Behandlung von Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems angewendeten Begleitmedikationen gehörten nicht-steroidale Entzündungshemmer, NichtOpioid-Analgetika und Glucocorticoide. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems sind je nach klinischer Indikation zu behandeln.

AST und ALT erhöht

In der ReNeu-Studie wurden bei 9 % der erwachsenen und 21 % der pädiatrischen Patienten erhöhte ALT-Laborwerte beobachtet. Erhöhte AST-Laborwerte wurden bei 18 % der erwachsenen und 9 % der pädiatrischen Patienten beobachtet. Alle Ereignisse entsprachen einem leichten bis mittleren Schweregrad, und es wurden keine Grad-3-Ereignisse berichtet. ALT- und AST-Erhöhungen führten nicht zum Absetzen der Behandlung, zur Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung. Erhöhungen der ALT- und AST-Werte sind je nach klinischer Indikation zu überwachen und zu behandeln.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte Meldesystem anzuzeigen

Überdosierung

Bei Überdosierung gibt es keine spezifische Behandlung. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und mit entsprechenden Kontrollen unterstützend behandelt werden. Dialyse ist zur Behandlung von Überdosierung unwirksam.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich um ein der Verschreibungspflicht unterliegendes Arzneimittel [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur:

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im Risk Management Plan aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten sind in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 dargestellt [2]:

Tabelle 3-15: Beschreibung routinemäßiger Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Augenerkrankungen (RVO, RPED, verschwommenes Sehen) (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: <i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung. • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <p><i>Gebrauchsinformation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten. • Abschnitt 4: Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen.
	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden: <i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung. • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. <p><i>Gebrauchsinformation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten. • Abschnitt 4: Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen von EZMEKLY.
Verminderte Ejektionsfraktion (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: <i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung. • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <p><i>Gebrauchsinformation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten. • Abschnitt 4: Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen von EZMEKLY.
	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden: <i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung. • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. <p><i>Gebrauchsinformation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten.

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus: <ul style="list-style-type: none"> Keine
Embryo-fetale Toxizität (wichtiges identifiziertes Risiko)	Routinemäßige Risikokommunikation: <i>SmPC</i> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit <i>Gebrauchsinformation</i> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten. Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden: <i>SmPC</i> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <i>Gebrauchsinformation</i> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten.
	Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus: <ul style="list-style-type: none"> Keine
Wachstumsfugendysplasie (wichtiges identifiziertes Risiko)	Routinemäßige Risikokommunikation: <i>SmPC</i> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> Keine Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus: <ul style="list-style-type: none"> Keine
Unerwünschte Wirkungen auf das kardiale Reizleitungssystem (wichtiges identifiziertes Risiko)	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> Keine Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> Keine Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus: <ul style="list-style-type: none"> Keine
Kanzerogenität	Routinemäßige Risikokommunikation:

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
(wichtiges identifiziertes Risiko)	<p><i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. • Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Langzeitdaten zur Sicherheit (fehlende Informationen)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformationen hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine

Tabelle 3-16: Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Augenerkrankungen (RVO, RPED, verschwommenes Sehen) (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <p><i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung. • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <p><u>Gebrauchsinformation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten. • Abschnitt 4: Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen. <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u></p> <p><i>SmPC</i></p>	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung. Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. <p><i>Gebrauchsinformation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten. Abschnitt 4: Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen. 	
Verminderte Ejektionsfraktion (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <p><i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung. Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <p><i>Gebrauchsinformation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten. <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u></p> <p><i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung. Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. 	<u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Sicherheitsstudie nach Zulassung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten unter Mirdametinib: Eine multinationale prospektive Kohortenstudie

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p><i>Gebrauchsinformation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	
Embryo-fetale Toxizität (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <p><i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit <p><i>Gebrauchsinformation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten. <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u></p> <p><i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Abschnitt 4.5: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <p><i>Gebrauchsinformation</i></p>	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Sicherheitsstudie nach Zulassung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten unter Mirdametinib: Eine multinationale prospektive Kohortenstudie</p> <p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 2: Was Sie vor der Einnahme von EZMEKLY beachten sollten. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	
Wachstumsfugendysplasie (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation: SmPC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Sicherheitsstudie nach Zulassung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten unter Mirdametinib: Eine multinationale prospektive Kohortenstudie
Unerwünschte Wirkungen auf das kardiale Reizleitungssystem (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> keine <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Sicherheitsstudie nach Zulassung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten unter Mirdametinib: Eine multinationale prospektive Kohortenstudie

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		pädiatrischen und erwachsenen Patienten unter Mirdametinib: Eine multinationale prospektive Kohortenstudie
Kanzerogenität (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <i>SmPC</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Abschnitt 5.3: Präklinische Daten zur Sicherheit <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p>
	<p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Sicherheitsstudie nach Zulassung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten unter Mirdametinib: Eine multinationale prospektive Kohortenstudie</p>
Langzeitdaten zur Sicherheit (fehlende Informationen)	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> keine <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p><u>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p>
	<p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Sicherheitsstudie nach Zulassung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten unter Mirdametinib:</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Eine multinationale prospektive Kohortenstudie

Der Anhang II D der SmPC enthält folgende Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ [1]:

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden der SmPC sowie dem RMP zu Mirdametinib (Ezmekly®) entnommen [1; 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment Report (EPAR) Ezmekly (Mirdametinib) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. European Medicines Agency (EMA) 2025. Risk Management Plan for Mirdametinib (Ezmekly®), Stand: August 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Augendiagnostik	Vor Einleitung der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und immer dann, wenn ein Patient neu auftretende oder sich verschlimmernde Sehstörungen wie verschwommenes Sehen meldet, ist eine umfassende ophthalmologische Untersuchung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erforderlich. Bei Nebenwirkungen die Augen betreffend muss die Mirdametinib-Therapie je nach Schweregrad der Nebenwirkung unterbrochen	ja

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>und anschließend die Dosis reduziert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Wenn RVO diagnostiziert wird, ist die Behandlung mit Mirdametinib dauerhaft abzusetzen. Wenn symptomatische RPED diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Mirdametinib bis zum Abklingen unterbrochen und bei Fortsetzen der Behandlung die Dosis reduziert werden. Bei Diagnose von RPED ohne verminderte Sehschärfe kann die Behandlung fortgesetzt werden, aber eine ophthalmologische Untersuchung muss alle 3 Wochen bis zum Abklingen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). (Abschnitt 4.4)</p>	
2	Herzfunktionsdiagnostik zur Bestimmung des LVEF und Ausschluss einer Kardiomyopathie	<p>Die LVEF ist vor Einleitung der Behandlung per Echokardiogramm zu beurteilen, um Ausgangswerte zu bestimmen, außerdem alle 3 Monate während des ersten Jahres und anschließend bei entsprechender klinischer Indikation. Vor Beginn der Behandlung muss die Ejektionsfraktion der Patienten über der institutionellen LLN liegen. Erniedrigte LVEF kann mithilfe von Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung behandelt</p>	ja

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		werden (siehe Abschnitt 4.2) (Abschnitt 4.4)	
3	Dermatologische Untersuchungen	Wenn Hautreaktionen auftreten, sollten Patienten sich an ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal wenden. Eine unterstützende Behandlung, z. B. Anwendung von Pflegecremes, ist bei den ersten Anzeichen einer Hauttoxizität einzuleiten. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung muss die Mirdametinib-Therapie unterbrochen, die Dosis reduziert oder die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). (Abschnitt 4.4)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der SmPC mit Stand August 2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Die erforderlichen ärztlichen Leistungen sind bereits vollständig im aktuellen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2025/03 [2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und

nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht erforderlich, da alle notwendigen Maßnahmen im EBM vollständig erfasst sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment Report (EPAR) Ezmekly (Mirdametinib) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)- Stand: 3. Quartal 2025 - Online - Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf> - Zugriff am 06.08.2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezuglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassu-ngsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug ^b	Anzahl der Prüfun-gs-teilnehme-r über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
1	MEK-NF-201	CT: NCT03962543 [1]	Primäre Analyse abgeschlossen LTFU laufend	22.12.2021	ja	-	114	0
2	NF-106	CT: NCT02096471 [2]	Abgesc hlossen	-	nein	-	19	0
3	A458100 2	CT: NCT00174369 [3]	Vorzeit ig beendet	-	nein	-	34	0
4	A458100 1	CT: NCT00147550 [4]	Abgesc hlossen	-	nein	-	79	0
Gesamt							246	0
In Prozent (%)							0	

^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)

^b Da keine Prüfungsteilnehmer aus Deutschland vorhanden, wird auf SAS-Auszug verzichtet.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen liegt in den aufgeführten Studien in Tabelle 3-18 bei 0 %.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu

einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. clinicalTrials.gov (CT) 2019. A Phase 2b Trial of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) PD-0325901 in Adult and Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Inoperable Plexiform Neurofibromas (PNs) That Are Causing Significant Morbidity. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962543>.
2. clinicalTrials.gov (CT) 2014. A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor PD-0325901 in Adolescents and Adults With NF1-Associated Morbid Plexiform Neurofibromas. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02096471>.
3. clinicalTrials.gov (CT) 2005. Phase 2 Study Of The MEK Inhibitor PD-0325901 In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00174369>.
4. clinicalTrials.gov (CT) 2004. A Multicenter, Open-Label, Noncomparative Phase 1-2 Clinical And Pharmacokinetic Study Of Oral PD 0325901 In Patients With Advanced Cancer. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00147550>.