

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirdametinib (Ezmekly®)

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Modul 4 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*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	34
4.2.1 Fragestellung	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	35
4.2.3 Informationsbeschaffung	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.2.1 Analysepopulation.....	45
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	45
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	46
4.2.5.2.3.1 Mortalität	47
4.2.5.2.3.2 Morbidität	47
4.2.5.2.3.3 Lebensqualität.....	52
4.2.5.2.3.4 Sicherheit	53
4.2.5.2.4 Datenschnitte und statistische Auswertungen	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	63
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	65
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	67
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	68
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	68
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	73
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	75
4.3.2	Weitere Unterlagen	75
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	75
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	75
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	75
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	76
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	76
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	78
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	78
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	79
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	79
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	79
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	80
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	80
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	83
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	84
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	85
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	85
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	86
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	86
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	93
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	93
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	94
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.3.3	Lebensqualität – weitere Untersuchungen	165
4.3.2.3.3.4	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	183
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	191
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	191
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	191
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	191

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	192
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	202
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	203
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	203
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	203
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	203
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	203
4.6	Referenzliste.....	205
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		209
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		212
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		214
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		215
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		218
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		233
Anhang 4-G : Supportivanalysen.....		258
Anhang 4-H : Analysen des Datenschnitts vom 20. September 2023		259

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien.....	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse der Studie ReNeu (MEK-NF-201).....	21
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien.....	35
Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	46
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	74
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	74
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	76
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	76
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	77

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	77
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	77
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	80
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	80
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	80
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	93
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung des Tumorumfanges – weitere Untersuchungen.....	95
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Tumorumfanges in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-40: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt Tumorumfang in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-41: Absolute und prozentuale Veränderung zu Baseline für den Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges bei Patienten mit Entstellungen (Gesamtpopulation) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-42: Verringerung des Tumorumfanges im Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunktes Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i> , ORR) – weitere Untersuchungen	105
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Objektive Ansprechrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunktes Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i> , DOR) – weitere Untersuchungen	108
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i> , DCR) – weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i> , TTR) – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression</i> , TTP) – weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Progression in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Progression in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i> , PFS) – weitere Untersuchungen	123
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes <i>Numeric Rating Scale-11</i> (NRS-11) – weitere Untersuchungen	127
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Numeric Rating Scale-11</i> (NRS-11) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>Numeric Rating Scale-II</i> (NRS-11) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-64: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt <i>Numeric Rating Scale-II</i> (NRS-11) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt <i>Numeric Rating Scale-II</i> (NRS-11) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunktes <i>Pain Interference Index</i> (PII) – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Pain Interference Index</i> (PII) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>Pain Interference Index</i> (PII) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-69: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt <i>Pain Interference Index</i> (PII) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt <i>Pain Interference Index</i> (PII) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunktes PROMIS – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PROMIS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-73: Rücklaufquoten für den Endpunkt PROMIS weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-74: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PROMIS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt PROMIS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunktes Muskelkraft – weitere Untersuchungen	149
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Muskelkraft in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-78: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt Muskelkraft in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunktes <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-82: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunktes <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) – weitere Untersuchungen	157
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-87: Absolute Werte für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunktes 6-Minuten-Gehtest (<i>6-Minute Walk Test</i> , 6MWT) – weitere Untersuchungen	162
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 6MWT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-91: Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt 6-Minuten-Gehtest (<i>6-Minute Walk Test</i> , 6MWT) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-92: Operationalisierung des Endpunktes <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL) – weitere Untersuchungen	165
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-94: Rücklaufquoten für den Endpunkt <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-95: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-97: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	183
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185
Tabelle 4-99: Anzahl an Patienten mit UE (Gesamtraten) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186

Tabelle 4-100: Anzahl an Patienten mit UE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-101: Anzahl an Patienten mit UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-102: Anzahl an Patienten mit SUE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-103: Anzahl an Patienten mit UESI (Gesamtraten) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-104: Therapieabbrüche aufgrund UE weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	202
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ReNeu (MEK-NF-201) nach TREND-Statement	219
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ReNeu (MEK-NF-201)	234

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	72
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 4-4: Studiendesign ReNeu (MEK-NF-201)	92
Abbildung 4-5: MMRM-Analyse: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (Gesamtpopulation) für den Endpunkt Tumorstadium in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Abbildung 4-6: MMRM-Analyse: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt Tumorstadium bei Patienten mit Entstellungen (Gesamtpopulation) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Progression in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt <i>Numeric Rating Scale-11</i> (NRS-11) mittels MMRM-Analyse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt <i>Pain Interference Index</i> (PII) mittels MMRM-Analyse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Abbildung 4-14: Mittelwerte für den Endpunkt <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PedsQL – Körperliche Funktionsskala in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PedsQL – Emotionale Funktionsskala in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175

Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PedsQL – Soziale Funktionsskala in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Abbildung 4-18: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PedsQL – Schulische/berufliche Funktionsskala in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PedsQL – Gesamtscore in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie ReNeu (MEK-NF-201)	232

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	<i>6-Minute Walk Distance</i>
6MWT	<i>6-Minute Walk Test</i> (6-Minuten-Gehtest)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
BICR	<i>Blinded Independent Central Review</i>
BID	Zweimal täglich
BOR	<i>Best Overall Response</i> (Bestes Gesamtansprechen)
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	<i>Complete Response</i> (Vollständiges Ansprechen)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCR	<i>Disease Control Rate</i> (Krankheitskontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DOR	<i>Duration of Response</i> (Dauer des Ansprechens)
eCRF	<i>Electronic Case Report Form</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittelagentur)
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LS	<i>Least Square</i>

Abkürzung	Bedeutung
LTFU	<i>Long-Term Follow-Up</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEK	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase</i> (auch: <i>MAPK/ERK kinase</i> ; Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase)
MMRM	<i>Mixed Models for Repeated Measures</i>
MPNST	Maligner Peripherer Nervenscheidentumor
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
NA	<i>Not Applicable</i> (nicht zutreffend)
NE	<i>Not Evaluable</i> (nicht berechenbar)
NF	Neurofibromatose
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NRS-11	<i>Numeric Rating Scale-11</i>
ORR	<i>Objective Response Rate</i> (Objektive Ansprechrage)
PBMC	<i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PD	<i>Progressive Disease</i> (Krankheitsprogression)
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PFS	<i>Progression-Free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben)
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PII	<i>Pain Interference Index</i>
PN	Plexiformes Neurofibrom
P-OMAQ	<i>Pediatric Oral Medicines Acceptability Questionnaire</i>
PPS	<i>Per-Protocol Set</i>
PR	<i>Partial Response</i> (Partielles Ansprechen)
PRO	<i>Patient-Reported Outcome</i> (Patientenberichteter Endpunkt)
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
Q	Quartil

Abkürzung	Bedeutung
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
REiNS	<i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROM	<i>Range of Motion Assessment</i>
SD	<i>Stable Disease</i> (Stabile Erkrankung)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTP	<i>Time to Progression</i> (Zeit bis zur Progression)
TTR	<i>Time to Response</i> (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i> (Obergrenze des Normbereichs)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Kurzzusammenfassung

Bei mit Neurofibromatose 1 (NF1) assoziierten plexiformen Neurofibromen (PN) handelt es sich um eine selten auftretende genetisch bedingte Tumorart, die durch diffuses, plexiformes Wachstum gekennzeichnet ist. Aufgrund des unkontrollierten Wachstums mit einer häufigen Infiltration in das umliegende Gewebe, können PN je nach Lokalisation neurologische Funktionsstörungen, Bewegungseinschränkungen und starke Schmerzen auslösen sowie Organe und lebenswichtige Funktionen komprimieren. Die Kombination aus chronischen Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und psychosozialen Stress macht PN zu einer Erkrankung mit hoher Krankheitslast. Neben chronischen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen besteht für die meisten Patienten mit NF1-PN eine erhebliche psychosoziale Belastung durch die Stigmatisierung aufgrund der äußerlich sichtbaren PN vor allem im Kopf- und Halsbereich.

Die statistisch signifikante Reduktion des Tumolvolumens unter der Behandlung mit Mirdametinib stellt einen erheblichen Fortschritt für die Behandlung der betroffenen Patienten im Indikationsgebiet dar. Außerdem konnten eine signifikante Linderung der Schmerzen, eine Verbesserung motorischer Funktionen sowie eine Reduktion der sichtbaren Entstellung in relevantem Ausmaß beobachtet werden.

Mit Mirdametinib steht für Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN eine zielgerichtete, hoch wirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Für erwachsene Patienten und Kinder zwischen 2 und 3 Jahren stellt Mirdametinib die erste zugelassene Therapie dar und adressiert damit einen erheblichen therapeutischen Bedarf in der Behandlung der Erwachsenen und Kinder, die bisher unzureichend behandelt wurden.

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier zur frühen Nutzenbewertung soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Mirdametinib (Ezmekly®) im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt werden.

Mirdametinib als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren [1]. Mirdametinib wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (*Orphan Drug*) zugelassen [2]. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist nicht erforderlich. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung

begründenden Studien zu bestimmen. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die pivotale Phase-2b-Studie ReNeu (MEK-NF-201) vorgelegt.

Datenquellen

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

Zur Identifikation relevanter Studien wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane *Central Register of Controlled Trials* sowie eine Suche in Studienregistern und auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1 und 4.3.2.3.1 sowie Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Mirdametinib werden in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Mirdametinib als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren [1]	Patientenpopulation nicht vollständig abgebildet	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Mirdametinib nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Mirdametinib muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Da es sich bei Mirdametinib um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
				Erkrankung (Orphan Drug) handelt und gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V kein Vergleich zu einer zVT erbracht werden muss, werden hier keine Einschränkungen definiert.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogener Lebensqualität – Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier
5	Studiendesign	Für RCT: Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO des G-BA
		Für weitere Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> – Klinische Studien, – Interventionelle Studien, – Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen 	Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Es wurden keine Einschränkungen vorgenommen, um auch einarmige Studien zu finden.
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine chronische Erkrankung.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- bzw. TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerFO des G-BA
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Mirdametininib ist indiziert zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren [1]. Mirdametininib ist ein oral applizierbarer niedermolekularer Wirkstoff, der über die selektive Inhibition der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinasen (MEK1/2) direkt in den Pathomechanismus der NF1 eingreift. Die NF1 ist eine seltene Erkrankung, für die bisher keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung steht. Für mit NF1 assoziierte PN stehen nur eingeschränkte, symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung [3]. Mirdametininib ist der erste zugelassene Wirkstoff zur Behandlung NF1-assoziiierter PN bei erwachsenen Patienten und Kindern zwischen 2 und 3 Jahren. Darüber hinaus ist er aufgrund seiner dispergierbaren Arzneiform auch für Patienten mit Schluckstörungen geeignet. Mirdametininib stellt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Behandlungsoption für diese Patienten mit bisher ungedecktem therapeutischem Bedarf dar.

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die pivotale Phase-2b-Studie ReNeu (MEK-NF-201) vorgelegt. Die Patientenpopulation umfasst Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die Intervention mit Mirdametininib entspricht den Empfehlungen der Fachinformation [1]. Für die frühe Nutzenbewertung werden Daten für patientenrelevante Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Details zum Verzerrungspotential sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie werden im Abschnitt 4.3.2 detailliert beschrieben und gemäß *Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design* (TREND) einschließlich eines Flow-Charts zum Patientenfluss in Anhang 4-E dargestellt.

In die zur Nutzenbewertung von Mirdametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegte Studie ReNeu (MEK-NF-20) wurden insgesamt 114 Personen eingeschlossen und nach Alter stratifiziert:

- Kohorte 1: Kinder und Jugendliche im Alter von 2 - 17 Jahren, von denen 100 % mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten
- Kohorte 2: Erwachsene ≥ 18 Jahre, von denen 100 % mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten

Beide Kohorten bilden die Gesamtpopulation, die im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wird. Die Auswertungen für die einzelnen Kohorten werden unterstützend im Anhang 4-G dargestellt. Die *a priori* definierten allgemeinen und erkrankungsbezogenen Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-36 dargestellt. Für die Nutzenbewertung von Mirdametinib werden patientenrelevante Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Eine Übersicht enthält Tabelle 4-4.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mirdametinib wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (*Orphan Drug*) zugelassen [2]. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Für die Nutzenbewertung von Mirdametinib werden patientenrelevante Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorgelegten Ergebnisse aus der Studie ReNeu zum von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angeforderten Datenschnitt vom 12. Juni 2024 werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse der Studie ReNeu (MEK-NF-201)

Dimension Endpunkt	Mirdametinib Effektmaß [95%-KI], p-Wert
Morbidität: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<i>Tumoransprechen</i>	
Veränderung des Tumorvolumens	<p><i>Mittlere Veränderung zu Zyklus 24 (%)</i>: LS Mean: -32,46 [-38,95; -25,96], p < 0,0001</p> <p><i>Mittlere Veränderung zu Zyklus 52 (%)</i>: LS Mean: -47,14 [-64,95; -29,32], p < 0,0001</p> <p><i>Verringerung des Tumorvolumens gegenüber Baseline (Anzahl der Patienten %)</i>: Jede Verringerung des Tumorvolumens: 92/114 (80,7 %) Verringerung des Tumorvolumens ≥ 20 %: 72/114 (63,2 %) Verringerung des Tumorvolumens ≥ 40 %: 59/114 (51,8 %) Verringerung des Tumorvolumens ≥ 60 %: 29/114 (25,4 %) Verringerung des Tumorvolumens ≥ 80 %: 8/114 (7 %)</p>
Veränderung des Tumorvolumens bei Patienten mit Entstellungen	<p><i>Mittlere Veränderung zu Zyklus 24 (%)</i>: LS Mean: -28,89 [-38,04; -19,74], p < 0,0001</p> <p><i>Mittlere Veränderung zu Zyklus 48 (%)</i>: LS Mean: -43,02 [-58,69; -27,35], p < 0,0001</p>
ORR	<p><i>Anteil der Patienten mit einer bestätigten Verringerung des Tumorvolumens von ≥ 20 % zum Ende der Behandlungsphase zu Zyklus 24, n (%)</i>: 58 (50,9) [41,3; 60,4]</p> <p><i>Bestes bestätigtes objektives Ansprechen (Anzahl der Patienten %)</i>: Vollständiges Ansprechen: 0/114 (0 %) Partielles Ansprechen: 58/114 (50,9 %) Stabile Erkrankung: 43/114 (37,7 %) Krankheitsprogression: 3/114 (2,6 %) NE: 10/114 (8,8 %)</p>
DOR	<p><i>Dauer des Ansprechens (Monate)</i>: Median: NE [NE; NE]</p> <p><i>Anhaltendes Ansprechen (Geschätzte Kaplan-Meier-Rate, [95%-KI])</i>: Nach 8 Monaten: 0,98 [0,88; 1,00] Nach 12 Monaten: 0,98 [0,88; 1,00] Nach 16 Monaten: 0,98 [0,88; 1,00] Nach 20 Monaten: 0,98 [0,88; 1,00] Nach 24 Monaten: 0,98 [0,88; 1,00]</p>

Dimension Endpunkt	Mirdametinib Effektmaß [95%-KI], p-Wert
TTR	<i>Zeit bis zum Ansprechen (Monate):</i> Median [95%-KI]: 7,80 [4,3; 11,5] <i>Zeitpunkt des ersten bestätigten Ansprechens (Anzahl der Patienten %):</i> Zyklus 5: 24/53 (45,3 %) Zyklus 9: 7/53 (13,2 %) Zyklus 13: 10/53 (18,9 %) Zyklus 17: 6/53 (11,3 %) Zyklus 21: 6/53 (11,3 %)
DCR	<i>Anzahl der Patienten, n (%):</i> 101 (88,6) [81,3; 93,8]
TTP	<i>Zeit bis zur Progression (Monate):</i> Median: NE [NE; NE]
PFS	<i>Anzahl der Patienten mit PFS-Ereignis, n (%):</i> 18/114 (15,8 %) <i>Patienten mit anhaltendem PFS (Geschätzte Kaplan-Meier-Rate, [95%-KI]):</i> Nach 8 Monaten: 0,94 [0,87; 0,97] Nach 12 Monaten: 0,88 [0,79; 0,93] Nach 16 Monaten: 0,85 [0,76; 0,91] Nach 20 Monaten: 0,83 [0,73; 0,89] Nach 24 Monaten: 0,81 [0,71; 0,88]
<i>Symptomansprechen: Schmerz</i>	
NRS-11	<i>Mittlere Veränderung des Scores zu Zyklus 24:</i> LS Mean: -1,28 [-1,68; -0,87], p < 0,001 <i>Responder insgesamt während der Behandlungsphase, Anzahl der Patienten, n (%):</i> Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 38/95 (40,0 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 4/95 (4,2 %)
PII	<i>Mittlere Veränderung des Scores zu Zyklus 24:</i> LS Mean: -0,61 [-0,88; -0,34], p < 0,001 <i>Responder insgesamt während der Behandlungsphase, Anzahl der Patienten, n (%):</i> Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 33/105 (31,4 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 8/105 (7,6 %)

Dimension Endpunkt	Mirdametinib Effektmaß [95%-KI], p-Wert
Symptomansprechen: Motorik	
PROMIS	<p>Responder insgesamt während der Behandlungsphase bis Zyklus 24, Anzahl der Patienten, n (%):</p> <p><u>Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten (nur pädiatrisch):</u></p> <p>Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: selbstberichtet: 2/3 (66,7 %); proxyberichtet: 3/4 (75,0 %)</p> <p>Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: selbstberichtet: 0; proxyberichtet: 0</p> <p><u>Mobilität (nur pädiatrisch):</u></p> <p>Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: selbstberichtet: 3/7 (42,9 %); proxyberichtet: 4/10 (40,0 %)</p> <p>Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: selbstberichtet: 0; proxyberichtet: 0</p> <p><u>Physische Funktionsfähigkeit (nur Erwachsene):</u></p> <p>Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 4/23 (17,4 %)</p> <p>Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 3/23 (13,0 %)</p>
Muskelkraft	<p>Mittlere Verbesserung des MRC-Scores zu Zyklus 24: MW (SD): 7,3 % (14,82)</p> <p>Mittlere Verbesserung der Dynamometer-Messung zu Zyklus 24: MW (SD): 25,2 % (35,96)</p>
Symptomansprechen: Allgemeiner Gesundheitszustand	
PGIS	<p>Responder insgesamt während der Behandlungsphase bis Zyklus 24, Anzahl der Patienten, n (%):</p> <p>Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung: 41/105 (39,0 %)</p> <p>Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung: 9/105 (8,6 %)</p>
PGIC	<p>Responder insgesamt während der Behandlungsphase bis Zyklus 24, Anzahl der Patienten, n (%):</p> <p>Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung: 64/105 (61,0 %)</p> <p>Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung: 3/105 (2,9 %)</p>
6MWT	<p>Mittlere 6MWD (Meter):</p> <p>zu Baseline: 413,0</p> <p>Zyklus 24: 426,1</p>

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

Mortalität

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

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

Morbidität

Tumoransprechen

Die für die NF1 charakteristischen PN sind durch ein geflechtartiges, fortschreitendes, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum gekennzeichnet, können sich auf umliegendes Gewebe ausdehnen und eine enorme Größe erreichen [4]. Daraus resultieren schwere neurologische Funktionsstörungen, funktionelle Beeinträchtigungen, Schmerzen und z. T. deutlich sichtbare Deformationen. Für die Patienten bedeutet dies eine hohe Krankheitslast und eine stark eingeschränkte Lebensqualität [5-7]. Zur Veranschaulichung sei hier auf die Abbildungen in Modul 3 dieses Dossiers verwiesen.

Die Tumoren können bereits mit der Geburt vorhanden sein und nehmen mit steigendem Alter an Größe zu, wobei das schnellste Wachstum typischerweise bei jüngeren Kindern zu beobachten ist [8]. Obwohl die Wachstumsgeschwindigkeit der PN oft altersabhängig ist und mit steigendem Alter eher abnimmt, gibt es nach Aussage der klinischen Experten keine Spontanremission der PN. Im Erwachsenenalter treten bei einer großen Anzahl der Patienten chronische Beschwerden als direkte Folge des Tumorwachstums auf [9].

Aufgrund dieser besonderen Bedeutung des Tumorwachstums auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA in der Vergangenheit die mittels MRT-basierter Tumorummetrie bestimmte Veränderung des Tumorummens als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt. Im aktuellen Beschluss zu Selumetinib stellt der G-BA fest, dass eine Reduktion des Tumorummens im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als Therapieziel zu betrachten sei. Außerdem stelle das Volumen der PN die relevante Ausprägung der Erkrankung und die Ursache für die bestehende Morbidität dar [10; 11]. Im letzten Beratungsverfahren zu Mirdametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Gespräch am 15. Mai 2025 bekräftigt der G-BA erneut seine Einschätzung, dass „[a]ufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren können, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore, [...] eine Reduktion des Tumorummens als patientenrelevantes Ereignis erachtet [wird]“ [12].

Veränderung des Tumorummens

In der Studie ReNeu wurde unter der Behandlung mit Mirdametinib zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren Tumorummens beobachtet. Zum Ende der Behandlungsphase zu Zyklus 24 betrug die mittlere Verringerung des Tumorummens 35,3 % gegenüber Baseline (LS Mean [95%-KI]: -32,46

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

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

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

Unter der Behandlung mit Mirdametinib wurde bei insgesamt 80,7 % der Patienten eine Verringerung des Tumorumfanges beobachtet. Eine Verringerung des Tumorumfanges um 40 % oder mehr erreichten 51,8 % der behandelten Patienten, eine Verringerung um 60 % oder mehr erreichten 25,4 % der Studienteilnehmer und eine Verringerung des Tumorumfanges von 80 % oder mehr wurde bei 7,0 % der Patienten beobachtet. Die Zeit bis zur besten prozentualen Verringerung des Tumorumfanges gegenüber Baseline betrug im Median 15,64 Monate.

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

Weitere Endpunkte zum Tumorsprechen

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

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

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

Symptomansprechen: Schmerz

Charakteristisch für NF1-assoziierte PN ist ein geflechtartiges, fortschreitendes, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum. Diese Tumoren bilden sich an den inneren Nervenscheiden und in der Umgebung von spinalen und peripheren Nerven, können in das umliegende Gewebe infiltrieren und zur Kompression benachbarter Organe und Gewebe führen [4; 8; 13]. Unterschiedliche Studien zeigen, dass 35 – 53 % aller Patienten mit PN an Schmerzen leiden, die oftmals chronisch verlaufen und nur schwer durch therapeutische Maßnahmen zu kontrollieren sind [14; 15]. Da mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich symptomatische Patienten umfasst sind, liegt der Anteil in der Studie ReNeu mit etwa 80 % zu Baseline deutlich höher. Die Patienten müssen mit der Schmerzbelastung leben, was zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führt.

Für die Beurteilung des Symptomansprechens im Hinblick auf Schmerzen werden in der Studie ReNeu die Endpunkte *Numeric Rating Scale-11* (NRS-11) und *Pain Interference Index* (PII) erhoben. Der G-BA erachtet das Auftreten von Schmerzen, deren Intensität und den Einfluss auf Alltagsaktivitäten als patientenrelevant [12]. Die NRS-11 und der PII werden von der REiNS *International Collaboration* für die Erfassung der Schmerzintensität bei klinischen Studien mit Kindern und Erwachsenen mit NF empfohlen [16]. Der NRS-11 wurde vom G-BA in vergangenen Verfahren in der Indikation NF1 bereits für die Bewertung herangezogen [17].

Numeric Rating Scale-11 (NRS-11)

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

In der Studie ReNeu wurde unter der Behandlung mit Mirdametinib zu allen Beobachtungszeitpunkten während der Behandlungsphase eine statistisch signifikante Verringerung der mittels NRS-11-Score ermittelten Schmerzintensität beobachtet (LS Mean

[95-%-KI] zu Zyklus 24: -1,28 [1,68; 0,87], $p < 0,001$). Insgesamt wiesen 40,0 % der Patienten mit vollständig erhobenen Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung der Schmerzintensität (NRS-11) auf. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde hingegen nur bei 4,2 % der Patienten beobachtet.

Pain Interference Index (PII)

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

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

Symptomansprechen: Motorik

Aufgrund ihrer Größe führen NF1-assoziierte PN häufig zu einer Kompression benachbarter Organe und Gewebe. Dies kann neben chronischen Schmerzen auch Bewegungseinschränkungen und Einschränkungen der Atemfunktion zur Folge haben mit direkten Auswirkungen auf die Alltagsgestaltung und Lebensqualität der Patienten [13; 18; 19]. Die gewählten Erhebungsinstrumente *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) und Muskelkraft wurden für alle Patienten erhoben, bei denen die Zielläsion zu einer Beeinträchtigung der Motorik oder Muskelschwäche führte. Die PROMIS-Fragebögen der Itembank körperliche Funktionsfähigkeit sind nach Untersuchungen der REiNS *International Collaboration* am besten geeignet für die Erhebung der physischen Funktionsfähigkeit bei NF und werden daher für die Anwendung in klinischen Studien bei NF empfohlen [16].

PROMIS

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

Im Endpunkt PROMIS erreichten insgesamt 66,7 % (selbstberichtet) bzw. 75,0 % (proxyberichtet) der pädiatrischen Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung der Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde für diese Funktionsskala bei keinem Patienten beobachtet.

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

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

Muskelkraft

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

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

Symptomansprechen: Allgemeiner Gesundheitszustand

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

Patient Global Impression of Severity (PGIS)

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

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

Patient Global Impression of Change (PGIC)

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

In der Studie ReNeu erreichten im Verlauf der Behandlungsphase insgesamt 61,0 % der Patienten mit vollständig erhobenen Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung im

Endpunkt PGIC. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde bei insgesamt 2,9 % der Patienten beobachtet.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

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

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

Zwischenfazit Morbidität

In der Studie ReNeu wurde unter Mirdametinib eine statistisch signifikante Volumenreduktion der NF-assoziierten PN bei einer langanhaltenden Ansprechdauer erreicht. Das Volumen entstellender PN konnte ebenfalls statistisch signifikant reduziert werden. Gleichzeitig wurde eine statistisch signifikante Verringerung der Schmerzbelastung und -intensität sowie eine Verbesserung der funktionellen Einschränkungen gezeigt. Damit adressiert eine Behandlung mit Mirdametinib die nach Leitlinien und Einschätzung klinischer Experten vorrangigen Therapieziele bei NF-assoziierten PN [9; 20].

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

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

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

Sicherheit

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

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

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

Insgesamt entspricht Mirdametinib dem üblichen Sicherheitsprofil der MEK-Inhibitoren und wird sowohl von Erwachsenen als auch von Kindern gut vertragen. Die berichteten UE stehen

im Einklang mit der Fachinformation und konnten im Rahmen der Behandlung in der Regel gut kontrolliert werden [21].

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

Bei PN handelt es sich um eine selten auftretende genetisch-bedingte Tumorart, die sowohl erblich als auch spontan auftritt und durch diffuses, plexiformes Wachstum gekennzeichnet ist. Aufgrund des unkontrollierten Wachstums mit einer häufigen Infiltration in das umliegende Gewebe, können PN je nach Lokalisation neurologische Funktionsstörungen, Bewegungseinschränkungen und starke Schmerzen auslösen sowie Organe und lebenswichtige Funktionen komprimieren. Die Kombination aus chronischen Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und psychosozialen Stress macht PN zu einer Erkrankung mit hoher Krankheitslast [13; 14; 18; 22; 23]. Neben chronischen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen besteht für die meisten Patienten mit NF1-PN eine erhebliche psychosoziale Belastung durch die Stigmatisierung aufgrund der äußeren Erscheinung, die mit zunehmendem Alter oftmals größer wird [24]. Besonders PN im Kopf- und Halsbereich beeinflussen die äußere Erscheinung massiv [25; 26].

Mit Mirdametinib steht für Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN eine zielgerichtete, hoch wirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Für erwachsene Patienten und Kinder zwischen 2 und 3 Jahren stellt Mirdametinib die erste zugelassene Therapie dar und adressiert damit einen erheblichen therapeutischen Bedarf in der Behandlung der Erwachsenen und Kinder, die bisher unzureichend behandelt wurden. Die Behandlung umfasste daher vor der Zulassung von Mirdametinib im Rahmen der BSC regelmäßige Verlaufskontrollen, multimodale Schmerztherapie, Physiotherapie und je nach klinischem Szenario die chirurgische Intervention (Teilresektion) vor allem zur Linderung der Symptome [20]. Es kann mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, dass unter BSC keine Spontanremissionen auftreten bzw. durch eine BSC ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht werden kann.

Die statistisch signifikante Reduktion des Tumorzvolumens unter der Behandlung mit Mirdametinib stellt einen erheblichen Fortschritt für die Behandlung der betroffenen Patienten im Indikationsgebiet dar. Plexiforme Neurofibrome zeigen im natürlichen Verlauf der NF1 typischerweise ein fortschreitendes Größenwachstum [22]. Gemäß klinischer Experten treten Spontanremissionen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht auf [9]. In Anbetracht der Tatsache, dass der natürliche Verlauf von PN das Wachstum oder bestenfalls Stabilität ist, kann das hier beobachtete verringerte Tumorzvolumen auf Mirdametinib zurückgeführt werden.

Der G-BA hat in der jüngeren Vergangenheit positive Effekte für diesen Endpunkt in einer ähnlichen therapeutischen Situation anerkannt und einen quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, trotz des nicht-kontrollierten Studiendesigns, da Spontanremissionen als hinreichend ausgeschlossen betrachtet werden [27]. Diese Situation ist auch für die vorliegende Indikation relevant, da auch hier Spontanremissionen als hinreichend ausgeschlossen betrachtet werden können.

Die klinisch relevante Reduktion des Tumorzvolumens geht einher mit einer klinisch bedeutsamen Besserung zentraler Symptomdomänen der Erkrankung. Insbesondere konnten eine signifikante Linderung der Schmerzen, eine Verbesserung motorischer Funktionen sowie eine Reduktion der sichtbaren Entstellung in relevantem Ausmaß beobachtet werden. Diese Effekte bleiben in der Langzeithandlung erhalten. Mirdametinib zeigt weiterhin eine anhaltende Behandlungseffektivität, mit zusätzlichen bestätigten Ansprechen in der Nachbeobachtungsphase, dauerhaft verbleibenden Ansprechen und einem höheren Anteil an Respondern, die ein bestätigtes Ansprechen über ≥ 12 Monate aufrechterhalten [28]. Diese multiplen, patientenrelevanten Effekte in einer Indikation mit begrenzten therapeutischen Optionen und einem hohen therapeutischen Bedarf verdeutlichen einen **Anhaltspunkt einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Mit dem vorliegenden Dossier zur frühen Nutzenbewertung soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Mirdametinib (Ezmekly®) im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt werden.

Mirdametinib als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren [1]. Mirdametinib wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (*Orphan Drug*) zugelassen [2]. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Vergleich gegenüber einer zVT ist nicht erforderlich. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die pivotale Phase-2b-Studie ReNeu (MEK-NF-201) vorgelegt. Die Patientenpopulation umfasst pädiatrische und erwachsene Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die

Intervention mit Mirdametininib entspricht den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation [1]. Für die frühe Nutzenbewertung werden Daten für patientenrelevante Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Eine Übersicht aller im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-37.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studiendesign, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Mirdametininib werden in Tabelle 4-3 zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Mirdametininib als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren [1]	Patientenpopulation nicht vollständig abgebildet	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Mirdametininib nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Mirdametininib muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Da es sich bei Mirdametininib um ein Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
				zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) handelt und gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V kein Vergleich zu einer zVT erbracht werden muss, werden hier keine Einschränkungen definiert.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität – Gesundheitsbezogener Lebensqualität – Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier
5	Studiendesign	Für RCT: Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO des G-BA
		Für weitere Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> – Klinische Studien, – Interventionelle Studien, – Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen 	Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Es wurden keine Einschränkungen vorgenommen, um auch einarmige Studien zu finden.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine chronische Erkrankung.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- bzw. TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß Verfo des G-BA
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT wurde am 16.07.2025 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1) geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Für die Suche in den Datenbanken wurde Mirdametinib in Kombination mit dem Indikationsgebiet gesucht. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche für RCT und weitere Untersuchungen zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. Auf die Suche nach Studien in der International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) kann verzichtet werden. Eine komplette Suche wurde am 16.07.2025 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien für die Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Homepage des G-BA wurde am 16.07.2025 zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Mirdametinib eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Für die Studie werden entsprechend der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Punkte extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung der Patientin sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Grundlage für die Extraktion ist der Studienbericht. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der Studienbericht herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mirdametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Zulassungsstudie ReNeu (MEK-NF-201) vorgelegt. Es handelt sich um eine multizentrische, einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie. Das Design und die Methodik werden im Abschnitt 4.3.2 detailliert dargestellt. Für die Beschreibung der Studie wurde das TREND-Statement verwendet. Dieses findet sich im Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

In die zur Nutzenbewertung von Mirdametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgelegte Studie ReNeu (MEK-NF-20) wurden insgesamt 114 Personen eingeschlossen und nach Alter stratifiziert:

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

- Kohorte 1: 56 Kinder und Jugendliche im Alter von 2 - 17 Jahren, von denen 100 % mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten
- Kohorte 2: 58 Erwachsene ≥ 18 Jahre, von denen 100 % mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten

Beide Kohorten bilden die Gesamtpopulation, die im vorliegenden Dossier für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wird. Die Auswertungen für die einzelnen Kohorten werden unterstützend im Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.2.1 Analysepopulation

Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das *Full Analysis Set* (FAS) der Studie ReNeu herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die Sicherheitsanalysen basieren auf dem *Safety Analysis Set*. Dieses umfasst ebenfalls alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und ist deckungsgleich mit dem FAS.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Folgende demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika wurden zu Baseline erhoben:

Demographisch:

- Alter
- Geschlecht
- Gebärfähigkeit
- Abstammung und ethnische Zugehörigkeit

Krankheitsspezifisch:

- Karnofsky-/Lansky-Index
- Art und Lokalisation der Zielläsion (PN)
- Zeit seit Diagnose des PN
- NF1-Mutation
- Progression des PN
- Begleiterkrankungen (Motorische Beeinträchtigung oder Schwäche, Beeinträchtigung der Atemwege, Schmerz, Entstellung oder größere Deformierungen, andere)
- Optikusgliom
- Vorbehandlungen des PN
- Vorausgehende chirurgische Behandlung des PN
- Vorausgehende Radiotherapie des PN

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Mirdametininib werden patientenrelevante Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Eine Übersicht enthält Tabelle 4-4. Die Ergebnisse werden im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Endpunkt untersucht in Studie ReNeu
Mortalität	
Anzahl Todesfälle	_a
Morbidität	
Tumoransprechen	
Veränderung des Tumolvolumens	•
Objektive Ansprechrates (<i>Objective Response Rate</i> , ORR)	•
Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i> , DOR)	•
Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i> , DCR)	•
Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i> , TTR)	•
Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression</i> , TTP)	•
Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i> , PFS)	•
Symptomansprechen: Schmerzen	
<i>Numeric Rating Scale-11</i> (NRS-11)	•
<i>Pain Interference Index</i> (PII)	•
Symptomansprechen: Motorik	
PROMIS	•
Muskelkraft	•
Allgemeiner Gesundheitszustand	
<i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS)	•
<i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC)	•
6-Minuten-Gehtest (<i>6-Minute Walk Test</i> , 6MWT)	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL)	•
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	•
Schwerwiegende UE	•
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	•
a: Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen erfasst.	

Endpunkt	Endpunkt untersucht in Studie ReNeu
●: Endpunkt wurde in der Studie erhoben; -: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.2.5.2.3.1 Mortalität

Die Zielgröße Mortalität ist gemäß der Verfahrensordnung des G-BA und dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) patientenrelevant.

Die Anzahl der Todesfälle wurde in der Studie ReNeu im Zusammenhang mit den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst und ausgewertet.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben.

4.2.5.2.3.2 Morbidität

Tumoransprechen

Patientenrelevanz

Plexiforme Neurofibrome (PN) sind benigne Tumoren des peripheren Nervensystems und ein charakteristisches Merkmal der NF1 [29]. Sie sind durch ein geflechtartiges, fortschreitendes, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum gekennzeichnet, können sich auf umliegendes Gewebe ausdehnen und eine enorme Größe erreichen [4]. Daraus resultieren schwere neurologische Funktionsstörungen, funktionelle Beeinträchtigungen, Schmerzen und z. T. deutlich sichtbare Deformationen. Für die Patienten bedeutet dies eine hohe Krankheitslast und eine stark eingeschränkte Lebensqualität [5-7]. Zur Veranschaulichung sei hier auf die Abbildungen in Modul 3 dieses Dossiers verwiesen.

Die Tumoren können bereits mit der Geburt vorhanden sein und nehmen mit steigendem Alter an Größe zu, wobei das schnellste Wachstum typischerweise bei jüngeren Kindern zu beobachten ist [8]. Obwohl die Wachstumsgeschwindigkeit der PN oft altersabhängig ist und mit steigendem Alter eher abnimmt, gibt es keine Spontanremission der PN. Im Erwachsenenalter treten bei einer großen Anzahl der Patienten chronische Beschwerden als direkte Folge des Tumorwachstums auf [9].

Aufgrund dieser besonderen Bedeutung des Tumorwachstums auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA in der Vergangenheit die mittels MRT-basierter Tumorummetrie bestimmte Veränderung des Tumorummens als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt. Im aktuellen Beschluss zu Selumetinib stellt der G-BA fest, dass eine Reduktion des Tumorummens im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als Therapieziel zu betrachten sei. Außerdem stelle das Volumen der PN die relevante Ausprägung der Erkrankung und die Ursache für die bestehende Morbidität dar [10; 11]. Im letzten Beratungsverfahren zu Mirdametinib im vorliegenden

Anwendungsgebiet mit Gespräch am 15. Mai 2025 bekräftigt der G-BA erneut seine Einschätzung, dass „[a]ufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren können, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore, [...] eine Reduktion des Tumorzusatznutzens als patientenrelevantes Ereignis erachtet [wird]“ [12].

Operationalisierung und Validierung

Übliche Responsekriterien für solide Tumoren wie die der Leitlinie *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) Version 1.1 oder der *World Health Organization* (WHO) basieren auf ein- oder zweidimensionalen Methoden zur Bestimmung des Tumorzusatznutzens [30; 31]. Wegen der oben genannten Besonderheiten in der Tumormanifestation sind diese nur bedingt geeignet für die Anwendung bei NF1-assoziierten PN. Die *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* (REiNS) *Tumor Measurement Group* hat daher validierte Empfehlungen für die Durchführung und Auswertung von volumetrischen Analysen zur Bestimmung des Tumorzusatznutzens entwickelt, die reproduzierbare Studienergebnisse und aussagekräftige Vergleiche ermöglichen [32].

Das Tumorzusatznutzen wurde in der vorliegenden Studie ReNeu volumetrisch mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt. Diese Methode wird von der REiNS *International Collaboration* für benigne NF-assoziierte Tumoren einschließlich PN empfohlen.

Die Bestimmung des Tumorzusatznutzens erfolgte durch ein *Blinded Independent Central Review* (BICR). Falls die Bewertungen zweier Reviewer voneinander abwichen, erfolgte eine unabhängige finale Beurteilung durch einen dritten Reviewer.

Für die Beurteilung des Ansprechens gelten die folgenden Kriterien nach REiNS:

- Vollständiges Ansprechen (*Complete Response*, CR): Vollständige Rückbildung des Tumors
- Partielles Ansprechen (*Partial Response*, PR): Verringerung des Tumorzusatznutzens von ≥ 20 % gegenüber Baseline
- Stabile Erkrankung (*Stable Disease*, SD): Veränderung des Tumorzusatznutzens liegt zwischen < 20 % Zunahme und < 20 % Abnahme gegenüber Baseline
- Krankheitsprogression (*Progressive Disease*, PD): Zunahme des Tumorzusatznutzens von ≥ 20 % gegenüber Baseline
- NE (*Not Evaluable*): Veränderung des Tumorzusatznutzens kann nicht bestimmt werden

Die **Veränderung des Tumorzusatznutzens** ist definiert als beste durchschnittliche prozentuale Veränderung des Volumens der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert. Die Zielläsion ist definiert als das PN, das durch den Prüfarzt als klinisch am relevantesten eingeschätzt wurde und für die MRT-basierte Volumetrie geeignet ist.

Die **Objektive Ansprechrate** (*Objective Response Rate, ORR*) ist definiert als Anteil der Patienten mit einer bestätigten Verringerung des Tumorzumens von $\geq 20\%$ zum Ende der Behandlungsphase nach Zyklus 24 gegenüber Baseline. Bei der ORR handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie ReNeu.

Die **Dauer des Ansprechens** (*Duration of Response, DOR*) ist definiert als die Zeit in Monaten zwischen dem ersten bestätigten Ansprechen und dem Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, zu der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder dem Eintreten des Todes. Ein DOR von mindestens 12 Monaten gilt als dauerhaftes Ansprechen.

Die **Krankheitskontrollrate** (*Disease Control Rate, DCR*) ist definiert als Anteil der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (*Best Overall Response, BOR*) der Kategorien SD, PR oder CR während der Behandlungsphase.

Die **Zeit bis zum Ansprechen** (*Time to Response, TTR*) ist definiert als Zeit in Monaten vom Behandlungsbeginn bis zum Zeitpunkt des ersten bestätigten Ansprechens.

Die **Zeit bis zur Progression** (*Time to Progression, TTP*) ist definiert als Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, zu der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde.

Das **Progressionsfreie Überleben** (*Progression-Free Survival, PFS*) ist definiert als Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, zu der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder dem Eintreten des Todes.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1 beschrieben.

Symptomansprechen: Schmerzen

Für die Beurteilung des Symptomansprechens im Hinblick auf Schmerzen werden in der Studie ReNeu die Endpunkte *Numeric Rating Scale-11* (NRS-11) und *Pain Interference Index* (PII) erhoben.

Patientenrelevanz

Charakteristisch für NF1-assoziierte PN ist ein geflechtartiges, fortschreitendes, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum. Diese Tumoren bilden sich an den inneren Nervenscheiden und in der Umgebung von Spinalnerven, können in das umliegende Gewebe infiltrieren und zur Kompression benachbarter Organe und Gewebe führen [4; 8; 13]. Unterschiedliche Studien zeigen, dass 35 – 53 % aller Patienten mit PN an Schmerzen leiden, die oftmals chronisch verlaufen und nur schwer durch therapeutische Maßnahmen zu kontrollieren sind [14; 15]. Da mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich symptomatische Patienten umfasst sind, liegt der Anteil in der Studie ReNeu mit über 90 % zu Baseline deutlich höher. Die Patienten müssen mit der Schmerzbelastung leben, was zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führt.

Der G-BA erachtet das Auftreten von Schmerzen, deren Intensität und den Einfluss auf Alltagsaktivitäten als patientenrelevant [12]. Der NRS-11 wurde vom G-BA in vergangenen Verfahren in der Indikation NF1 bereits für die Bewertung herangezogen [17].

Operationalisierung und Validität

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

Der *Pain Interference Index* (PII) ist ein validiertes, generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Auswirkungen von Schmerzen auf relevante Aspekte des täglichen Lebens. Der PII umfasst sechs Fragen, die jeweils auf einer Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 6 („vollständig“) bewertet werden und sich auf die letzten 24 Stunden beziehen. Für Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren wurde der PII zusätzlich über eine Proxyberichterstattung durch Eltern oder gesetzlichen Vertreter erhoben. Sowohl der patientenberichtete als auch der proxyberichtete Fragebogen sind für die Anwendung bei Patienten mit NF1 validiert [33].

Die NRS-11 und der PII werden von der REiNS *International Collaboration* für die Erfassung der Schmerzintensität bei klinischen Studien mit Kindern und Erwachsenen mit NF empfohlen [16].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.2.2 beschrieben.

Symptomansprechen: Motorik

Für die Beurteilung des Symptomansprechens im Hinblick auf die Motorik werden Auswertungen der Endpunkte *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) und Muskelkraft vorgelegt. Die Endpunkte wurden für alle Patienten erhoben, bei denen die Zielläsion zu einer Beeinträchtigung der Motorik oder Muskelschwäche führte.

Patientenrelevanz

Aufgrund ihrer Größe führen NF1-assoziierte PN häufig zu einer Kompression benachbarter Organe und Gewebe. Dies kann neben chronischen Schmerzen auch Bewegungseinschränkungen und Einschränkungen der Atemfunktion zur Folge haben mit direkten Auswirkungen auf die Alltagsgestaltung und Lebensqualität der Patienten [13; 18; 19]. Die gewählten patientenberichteten Erhebungsinstrumente bilden die Auswirkung der Bewegungseinschränkungen auf die Alltagsgestaltung unmittelbar ab und werden daher als patientenrelevant angesehen.

Operationalisierung und Validität

Das *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) besteht aus validierten, domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Erfassung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die PROMIS-Instrumente verwenden eine Likert-Skala mit Antwortmöglichkeiten von 1 bis 5, wobei höhere Werte eine bessere

berichtete physische Fähigkeit darstellen. Die Rohwerte der Skalen werden in T-Scores umgerechnet, wobei ein höherer T-Score eine bessere physische Fähigkeit anzeigt.

Folgende PROMIS-Instrumente der Itembank körperliche Funktionsfähigkeit wurden in der Studie verwendet:

- *Short Form v2.0 Physical Function 8b* mit 8 Items zur patientenberichteten Erfassung der allgemeinen physischen Funktionsfähigkeit im Alltag bei Erwachsenen ab 18 Jahren
- *Pediatric Short Form v2.0 Upper Extremity 8a* mit 8 Items zur patientenberichteten Erfassung der allgemeinen Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten im Alltag bei Kindern und Jugendlichen. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 7 Tage.
- *Pediatric Short Form v2.0 Mobility 8a* mit 8 Items zur patientenberichteten Erfassung der allgemeinen physischen Funktionsfähigkeit im Alltag bei Kindern und Jugendlichen. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 7 Tage.
- Für die pädiatrischen Fragebögen außerdem die jeweilige Proxy-Version.

Die PROMIS-Fragebögen der Itembank körperliche Funktionsfähigkeit sind nach Untersuchungen der REiNS *International Collaboration* am besten geeignet für die Erhebung der physischen Funktionsfähigkeit bei NF und werden daher für die Anwendung in klinischen Studien bei NF empfohlen [16]. Die Messinstrumente PROMIS *Pediatric Short Form v2.0 - Upper Extremity 8a* und PROMIS *Pediatric Short Form v2.0 – Mobility 8a* erscheinen nach Ansicht des G-BA „grundsätzlich geeignet patientenrelevante Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität in der vorliegenden Indikation zu erfassen“ und wurden in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren bereits anerkannt [12; 17].

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

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.2.3 beschrieben.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Für die Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands werden die Instrumente *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) und *Patient Global Impression of Change* (PGIC) sowie der 6-Minuten-Gehtest (*6-Minute Walk Test*, 6MWT) verwendet.

Patientenrelevanz

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV grundsätzlich als patientenrelevant zu betrachten [34]. Die gewählten Erhebungsinstrumente bilden den Gesundheitszustand unmittelbar ab und werden daher als patientenrelevant angesehen.

Operationalisierung und Validität

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

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

Der G-BA schätzt eine Erhebung des Gesundheitszustandes mittels PGIS und PCIC grundsätzlich als geeignet ein [12].

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

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.2.4 beschrieben.

4.2.5.2.3.3 Lebensqualität

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

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV grundsätzlich als patientenrelevant zu betrachten [34]. Die Erfassung der Lebensqualität mittels PedsQL wird regelmäßig vom G-BA als geeignet betrachtet und für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt [11].

Operationalisierung und Validität

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

0 bis 4, wobei ein höherer Wert ein besseres Ergebnis darstellt. Das PedsQL wurde entweder über den patientenberichteten Fragebogen oder, wo dies erforderlich war, über eine Proxyberichterstattung durch Eltern oder gesetzliche Vertreter erhoben.

Der G-BA betrachtet das PedsQL als reliabel und valide für die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [12].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben.

4.2.5.2.3.4 Sicherheit

Für den Endpunkt Sicherheit wurden in dieser Studie **Treatment Emergent Adverse Events (TEAE)** ausgewertet. Ein TEAE ist definiert als unerwünschtes Ereignis (UE), das nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation auftritt oder dessen Schweregrad zunimmt. Das schließt UE ein, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Nebenwirkungen stellt einen Aspekt der therapiebedingten Morbidität dar und ist vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert [35]. Nach § 2 Satz 3 der AM-NutzenV gilt der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [34].

Operationalisierung und Validität

Ein **unerwünschtes Ereignis (UE)** ist definiert als jedwedes unerwünschte medizinische Ereignis, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation auftrat, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang. Dazu gehört jedes unerwünschte oder unbeabsichtigte Ereignis (einschließlich auffälliger Laborbefunde) sowie neu auftretende oder sich verschlimmernde Symptome oder Erkrankungen, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

Ein **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)** ist definiert als ein UE, das unabhängig von der Dosis:

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung erfordert oder verlängert,
- zu einer bleibenden Behinderung oder Beeinträchtigung führt oder
- eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

Ergänzend zu den o. g. Kriterien konnte ein Ereignis als schwerwiegend beurteilt werden, wenn eine medizinische Behandlung erforderlich war, um eine der oben genannten Folgen für den Patienten abzuwenden. Dies ist beispielsweise der Fall bei invasiven oder malignen onkologischen Erkrankungen, notärztlichen Behandlungen wegen allergischer Bronchospasmen, Blutdyskrasien oder Krampfanfällen, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder Arzneimittelabhängigkeit oder -missbrauch.

Folgende **unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)** wurden festgelegt:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3): Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
- Augenerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2): Netzhautvenenverschluss, Uveitis, Neuropathie des Nervus opticus, Retinopathie, Netzhautablösung
- Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2): Auswurf fraktion verkleinert, Herzinsuffizienz, Funktionsstörung des linken Ventrikels
- Neurologische Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2): Verwirrtheit, Halluzinationen, Delirium
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2): Viraler Hautausschlag
- Erkrankungen der Haut (CTCAE-Grad ≥ 3): Ausschlag, Ausschlag akneiform

Als **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** gelten solche UE, für die im *Case Report Form* das Absetzen der Studienmedikation vermerkt wurde.

Die Kodierung der UE/SUE erfolgte nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 24.0. Der Schweregrad der UE/SUE wurde anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Version 5.0 beurteilt.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.4 beschrieben.

4.2.5.2.4 Datenschnitte und statistische Auswertungen

Für die Studie ReNeu liegen zwei Datenschnitte vor: der primäre Datenschnitt vom 20. September 2023 sowie ein zusätzlicher Datenschnitt vom 12. Juni 2024. Dieser zusätzliche Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert. Interimsanalysen waren nicht geplant. Im vorliegenden Dossier wird für die Studie ReNeu der aktuellere, für die Zulassung relevante Datenschnitt vom 12. Juni 2024 dargestellt. Die Analysen des primären Datenschnitts vom 20. September 2023 sind supportiv im Anhang 4-H enthalten.

Kontinuierliche Endpunkte wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben (Mittelwert, Standardabweichung, ggf. Minimum, Maximum, Median und *Least Squares* (LS) *Mean* mit

Standardfehler). Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten in Prozent verwendet. Wenn möglich wurden Signifikanztests durchgeführt und Konfidenzintervalle berechnet. Für Signifikanztests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau mit $\alpha = 0,05$ verwendet. Berechnungen des 95%-Konfidenzintervalls bei binären Endpunkten beruhen auf der Clopper-Pearson-Methode. Ereigniszeitanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Responderanalysen wurden mit einem Responsekriterium von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite durchgeführt. Außerdem wurden *Mixed-Models-for-Repeated-Measures* (MMRM)-Analysen durchgeführt unter der Annahme, dass fehlende Werte zufällig auftreten (*missing at random*). Die jeweilige Veränderung gegenüber Baseline galt als abhängige Variable, die Zeitpunkte der Studienvisiten als feste Effekte und der jeweilige Wert zu Baseline als Kovariate.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da nur eine geeignete Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Mirdametinib vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Sensitivitätsanalysen werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da hieraus kein relevanter zusätzlicher Erkenntnisgewinn resultiert. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen werden im Studienbericht der Studie ReNeu (MEK-NF-201) dargestellt [36].

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Bei der vorliegenden Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige Studie. Daher wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine RCT des pharmazeutischen Unternehmers vor. Die Information hat den Stand vom 16.07.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht

relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

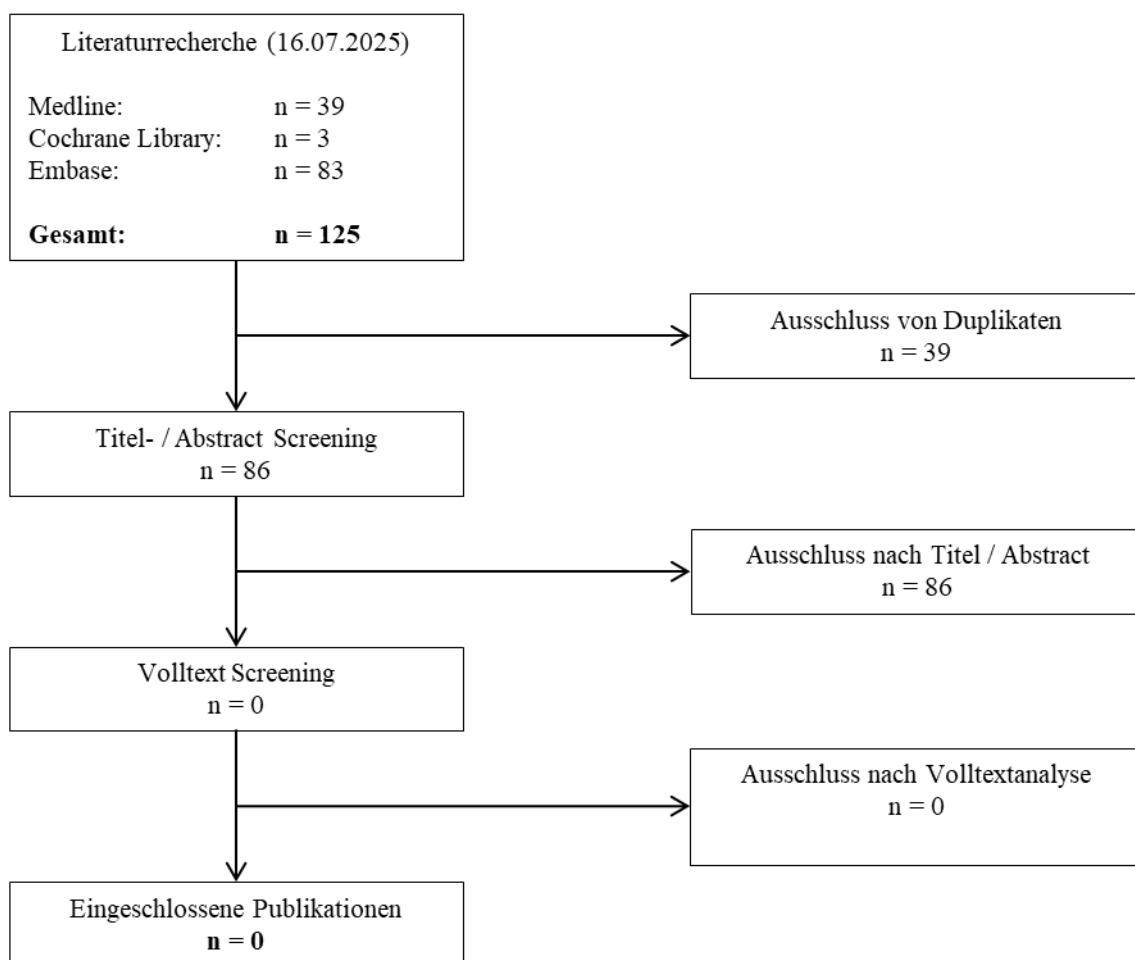


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 125 Treffer. Nach Ausschluss von 39 Duplikaten wurden die verbleibenden 86 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Dabei lagen die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und

Ausschlusskriterien zugrunde. Nach dem Screening von Titel und Abstracts konnten alle 86 Publikationen ausgeschlossen werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 16.07.2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 16.07.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ReNeu (MEK-NF-201)	ja	ja	laufend	Behandlungsphase mit 24 Zyklen zu je 4 Wochen 20.09.2023 (primäre Analyse), 12.06.2024 (von der EMA angefordert)	Mirdametinib 2 mg/m ² BID p.o.,
NF-106	nein	nein ¹	abgeschlossen	Bis zu 24 Monate Behandlungsphase Zeitraum Juli 2014 – September 2015	Mirdametinib 2 mg/m ² BID p.o.,
1: Sponsor der Studie ist die University of Alabama at Birmingham. Der pharmazeutische Unternehmer besitzt Kenntnisse über die Daten der supportiven Studie. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 16.07.2025.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NF-106	Patientenpopulation nicht vollständig abgebildet

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

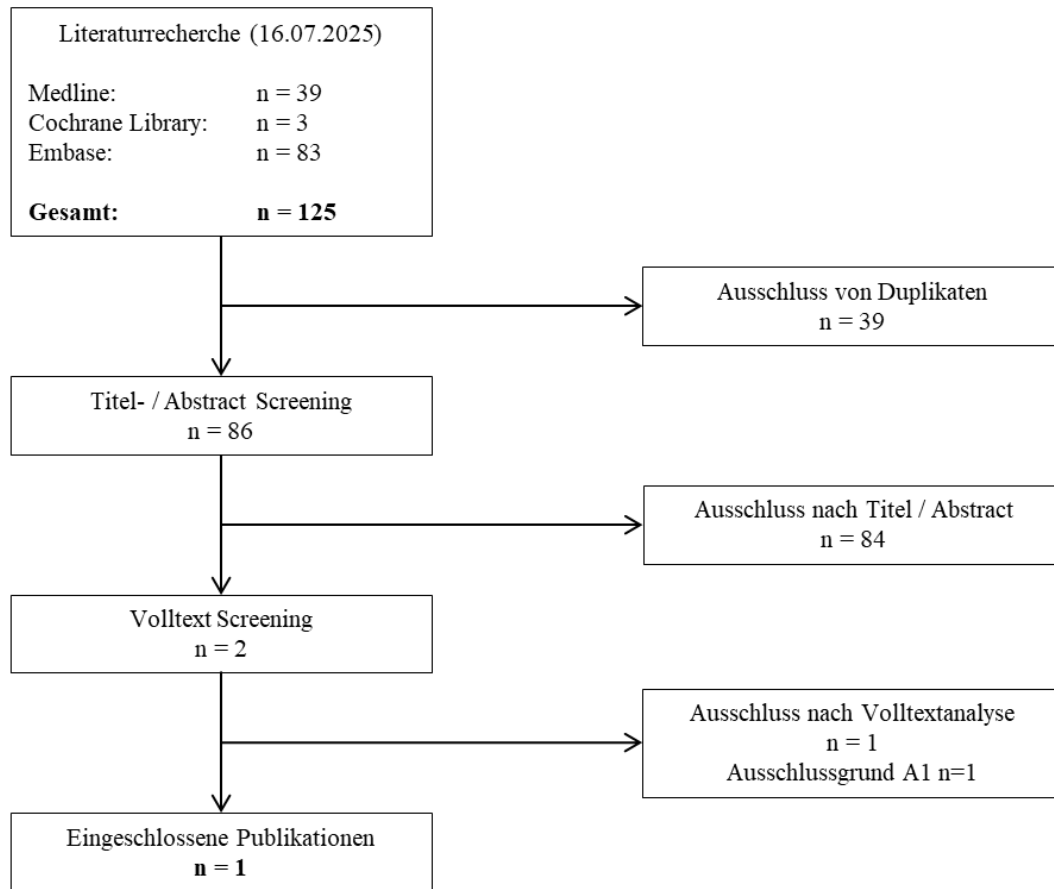


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 125 Treffer. Nach Ausschluss von 39 Duplikaten wurden die verbleibenden 86 Treffer von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Dabei lagen die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde. Nach dem Screening von Titel und Abstracts wurden 84 Treffer ausgeschlossen und 2 Publikationen im Volltext gesichtet. Hierbei konnte die Publikation von Moertel *et al.* 2025 [21] der Studie ReNeu und die Publikation von Weiss *et al.* 2021 [37] der Studie NF-106 zugeordnet werden. Nach Sichtung der Volltexte wurde die Publikation von Weiss *et al.* 2021 [37] ausgeschlossen, da sie die Patientenpopulation nicht vollständig abbildet.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ReNeu (MEK-NF-201)	Clinicaltrials.gov: NCT03962543 [38]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Information hat den Stand vom 16.07.2025.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Information hat den Stand vom 16.07.2025.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Einarmige Studien						
ReNeu (MEK-NF-201)	ja	ja	nein	ja [36]	ja [38]	ja [21]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – eitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Intervention (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ReNeu (MEK-NF-201)	Phase 2b, unverblindet, einarmig	<p>Patienten ≥ 2 Jahre mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1</p> <p>Als inoperabel gelten PN, wenn eine vollständige Resektion des Tumors nicht ohne ein erhebliches Morbiditätsrisiko durchzuführen ist (z. B. aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, Invasivität oder hoher Vaskularität des PN) oder wenn eine Operation abgelehnt wurde.</p>	<p>Mirdametinib 2 mg/m² BID p.o., maximal 4 mg BID (N = 114)</p> <p><u>Kohorte 1:</u> 2 - 17 Jahre, N = 56, 100 % erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation</p> <p><u>Kohorte 2:</u> ≥ 18 Jahre, N = 58, 100 % erhielten mind. eine Dosis der Studienmedikation</p>	<p><u>Screening-Phase:</u> 45 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> 24 Zyklen mit jeweils 3 Wochen Behandlung und 1 Woche Behandlungspause</p> <p><u>Safety-Follow-Up:</u> 30 Tage</p> <p><u>Long-Term Follow-Up (optional):</u> Bis voraussichtlich 22.12.2028 [28]</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 20.09.2023 (primäre Analyse), 12.06.2024 (von der EMA angefordert)</p>	<p>50 Studienzentren in den USA; <i>First Patient Enrolled:</i> 21.10.2019 <i>Behandlungsphase:</i> abgeschlossen <i>Long-Term Follow-Up:</i> noch laufend</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Veränderung des Tumolvolumens – ORR (primärer Endpunkt der Studie) – DCR – DOR – TTR – TTP – PFS – NRS-11 – PII – PROMIS – Muskelkraft – PGIS – PGIC – 6MWT – PedsQL – UE – SUE – UESI – Therapieabbrüche aufgrund von UE
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtpopulation	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Mirdametinib</p> <p><u>Dosierung^a:</u></p> <p>2 mg/m² BID p.o., maximal 4 mg BID</p> <p>Dosisanpassungen gemäß Protokoll waren möglich.</p> <p><u>Darreichungsform^b:</u></p> <p>Hartkapseln (1 mg; 2 mg) oder Tabletten (0,5 mg; 1 mg)</p> <p><u>Dosierschema:</u></p> <p>Zyklisch; 3 Wochen Behandlung + 1 Woche Behandlungspause</p>	<p>Eine Begleitmedikation war nach ärztlicher Maßgabe möglich: Antibiotika, Transfusionsbehandlungen, Antiemetika, allgemeine supportive Versorgung.</p> <p>Alle zusätzlich eingenommenen Präparate wurden dokumentiert, einschließlich Selbstmedikation, verordneten Arzneimitteln, Nahrungsergänzungsmitteln oder pflanzlichen Präparaten.</p> <p>Eine vorherige Behandlung mit Mirdametinib oder einem anderen MEK1/2-Inhibitor war nicht erlaubt.</p> <p>Eine alternative Behandlung der PN z. B. mit Farnesyltransferase-Inhibitoren oder Kinaseinhibitoren war für 45 Tage bzw. 5,5 Halbwertszeiten vor Beginn der Behandlungsphase nicht erlaubt.</p> <p>Eine zusätzliche gegen NF1-assoziierten Tumoren wie Optikusgliome gerichtete Behandlung (z. B. Biologika, Chemo- oder Radiotherapie) war während der Behandlungs- oder LTFU-Phase nicht erlaubt.</p> <p>Die Anwendung systemisch wirkender, inhalativer oder okularer Glucocorticoide ab 14 Tage vor Beginn der Behandlungsphase bis zum Ende der Behandlungs- oder LTFU-Phase nicht erlaubt. Ausnahmen sind im Protokoll festgelegt.</p>
<p>a: Gemäß Studienprotokoll galt eine innerhalb von 24 Stunden eingenommene Dosis ≥ 150 % der festgelegten Tagesdosis als Überdosierung.</p> <p>b: Die Studienmedikation wurde in Form von Hartkapseln ausgegeben. Auf Wunsch konnte jederzeit im Laufe der Behandlungsphase auf die Einnahme von Tabletten gewechselt werden. Diese konnten zur erleichterten Einnahme in Flüssigkeit gelöst werden.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu (MEK-NF-201)	Full Analysis Set (FAS)		
Charakteristika zu Baseline	Kohorte 1 (2 bis 17 Jahre)	Kohorte 2 (≥ 18 Jahre)	Gesamt- population
N	56	58	114
Demographische Charakteristika			
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	10,1 (4,50)	35,0 (13,17)	22,8 (15,94)
Median	10,0	34,5	18,0
Min; Max	2; 17	18; 69	2; 69
Q1; Q3	6; 14	22; 43	10; 35
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	30 (53,6)	37 (63,8)	67 (58,8)
Männlich	26 (46,4)	21 (36,2)	47 (41,2)
Gebärfähigkeit, n (%)^a			
Ja	15 (50,0)	29 (78,4)	44 (65,7)
Nein	15 (50,0)	8 (21,6)	23 (34,3)
Abstammung, n (%)			
Schwarz/afroamerikanisch	11 (19,6)	5 (8,6)	16 (14,0)
Weiß	37 (66,1)	49 (84,5)	86 (75,4)
Asiatisch	2 (3,6)	2 (3,4)	4 (3,5)
Indigene Völker Amerikas/Alaskas	1 (1,8)	0	1 (0,9)
Indigene Hawaiianer/andere Pazifikinsulaner	0	0	0
Andere	5 (8,9)	2 (3,4)	7 (6,1)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)			
Hispanisch/lateinamerikanisch	8 (14,3)	1 (1,7)	9 (7,9)
Nicht hispanisch/lateinamerikanisch	44 (78,6)	52 (89,7)	96 (84,2)
Unbekannt/nicht berichtet	4 (7,1)	5 (8,6)	9 (7,9)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Karnofsky-/Lansky-Index^b			
Mittelwert (SD)	94,5 (9,33)	87,1 (7,73)	90,7 (9,29)
Median	100,0	90,0	90,0
Min; Max	50; 100	70; 100	50; 100
Q1; Q3	90; 100	80; 90	90; 100
Lokalisation der Zielläsion, n (%)			
Hals & Nacken	28 (50,0)	28 (48,3)	56 (49,1)
Untere Extremitäten	4 (7,1)	15 (25,9)	19 (16,7)
Andere	8 (14,3)	3 (5,2)	11 (9,6)
Paraspinal	4 (7,1)	5 (8,6)	9 (7,9)
Brustwand	2 (3,6)	4 (6,9)	6 (5,3)
Mesenterium & Becken	5 (8,9)	1 (1,7)	6 (5,3)
Obere Extremitäten	4 (7,1)	2 (3,4)	6 (5,3)

Studie ReNeu (MEK-NF-201)	Full Analysis Set (FAS)		
Charakteristika zu Baseline	Kohorte 1 (2 bis 17 Jahre)	Kohorte 2 (≥ 18 Jahre)	Gesamt- population
N	56	58	114
Bauchwand	1 (1,8)	0	1 (0,9)
Art der Zielläsion^c, n (%)			
Nodulär	11 (19,6)	15 (25,9)	26 (22,8)
Solitär-nodulär	2 (3,6)	4 (6,9)	6 (5,3)
Typisch	43 (76,8)	39 (67,2)	82 (71,9)
Zeit seit Diagnose der Zielläsion (Monate)			
n	42	22	64
Mittelwert (SD)	56,0 (50,71)	157,4 (169,24)	90,9 (116,54)
Median	43,0	82,8	59,4
Min; Max	2; 183	3; 599	2; 599
Q1; Q3	10; 84	40; 243	17; 121
Dokumentierte <i>NFI</i>-Mutation^d, n (%)			
Ja	25 (44,6)	27 (46,6)	52 (45,6)
Nein	19 (33,9)	18 (31,0)	37 (32,5)
Unbekannt	12 (21,4)	13 (22,4)	25 (21,9)
Progression des Zieltumors bei Studieneinschluss			
Ja	35 (62,5)	31 (53,4)	66 (57,9)
Nein	21 (37,5)	27 (46,6)	48 (42,1)
Berichtete Morbiditäten^e			
Motorische Beeinträchtigung oder Schwäche, n (%)			
In den unteren Extremitäten	15 (26,8)	23 (39,7)	38 (33,3)
In den oberen Extremitäten	10 (17,9)	15 (25,9)	25 (21,9)
	5 (8,9)	8 (13,8)	13 (11,4)
Beeinträchtigung der Atemwege	7 (12,5)	3 (5,2)	10 (8,8)
Schmerz	39 (69,6)	52 (89,7)	91 (79,8)
Entstellung oder größere Deformierungen	28 (50,0)	30 (51,7)	58 (50,9)
Andere	12 (21,4)	10 (17,2)	22 (19,3)
Optikusgliom^f			
Ja	16 (28,6)	11 (19,0)	27 (23,7)
Nein	40 (71,4)	47 (81,0)	87 (76,3)
Vorbehandlung des PN			
Ja	8 (14,3)	11 (19,0)	19 (16,7)
Nein	48 (85,7)	47 (81,0)	95 (83,3)
Vorherige chirurgische Behandlung des PN			
Ja	20 (35,7)	40 (69,0)	60 (52,6)
Nein	36 (64,3)	18 (31,0)	54 (47,4)

Studie ReNeu (MEK-NF-201)	Full Analysis Set (FAS)		
Charakteristika zu Baseline	Kohorte 1 (2 bis 17 Jahre)	Kohorte 2 (≥ 18 Jahre)	Gesamt- population
N	56	58	114
Vorherige Radiotherapie des PN			
Ja	0	1 (1,7)	1 (0,9)
Nein	56 (100)	57 (98,3)	113 (99,1)
a: Der relative Anteil bezieht sich auf die Zahl der weiblichen Studienteilnehmer. b: Der Karnofsky-Index reicht von 0 bis 100. Höhere Werte bedeuten eine bessere Fähigkeit des Patienten Tätigkeiten des täglichen Lebens auszuführen. c: Die Art des Zieltumors wurde nur von einem Reviewer des BICR bestimmt. d: Festgestellt durch ein Labor mit Zertifizierung gemäß <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i> . e: Mehrfachnennungen möglich. f: Optikusgliom war kein Einschlusskriterium. Die Untersuchung des Ansprechens auf die Studienmedikation war nicht Gegenstand der Studie. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Teilnehmerzahl der jeweiligen Kohorte. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [36; 39]			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mirdametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die pivotale, einarmige, unverblindete, multizentrische Phase-2b-Studie ReNeu (MEK-NF-201) vorgelegt. Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mirdametinib. Der erste Patient wurde am 21. Oktober 2019 eingeschlossen. Für die Studie ReNeu liegen zwei Datenschnitte vor: der primäre Datenschnitt vom 20. September 2023 sowie ein zusätzlicher Datenschnitt vom 12. Juni 2024. Dieser zusätzliche Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert. Interimanalysen waren nicht geplant. Im vorliegenden Dossier wird für die Studie ReNeu der aktuellere, für die Zulassung relevante Datenschnitt vom 12. Juni 2024 dargestellt. Die Analysen des primären Datenschnitts vom 20. September 2023 sind supportiv im Anhang 4-H enthalten.

Eingeschlossen wurden Patienten ≥ 2 Jahre mit einer klinisch gesicherten Diagnose von NF1 gemäß den Kriterien des *National Institute of Health* (NIH) sowie symptomatischen, inoperablen PN. Ein PN galt als inoperabel, wenn eine vollständige Resektion des Tumors nicht ohne ein erhebliches Morbiditätsrisiko durchzuführen war (z. B. aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, Invasivität oder hoher Vaskularität des PN) oder wenn eine Operation abgelehnt wurde. Die Screening-Phase begann 45 Tage vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation und erfolgte nach den in Anhang 4-E aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Insgesamt wurden 114 Personen eingeschlossen und nach Alter stratifiziert:

- Kohorte 1: Kinder und Jugendliche im Alter von 2 - 17 Jahren, von denen 100 % mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten
- Kohorte 2: Erwachsene ≥ 18 Jahre, von denen 100 % mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten

Die Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt (siehe Abbildung 4-4). Die Behandlungsphase dauerte insgesamt 96 Wochen, die sich in 24 Behandlungszyklen mit jeweils einer 3-wöchigen Behandlung und einer 1-wöchigen Behandlungspause gliederte. Es schlossen sich eine 30-tägige Nachbeobachtungszeit (*Safety Follow-Up*) und eine optionale Langzeitbeobachtung (*Long-Term Follow-Up*, LTFU) an. In die LTFU-Phase konnten Patienten aufgenommen werden, die den Behandlungszyklus 24 abgeschlossen hatten und die im Protokoll präspezifizierten Kriterien für einen Abbruch der Studienmedikation nicht erfüllten (siehe Protokoll MEK-NF-201, Amendment 4, Kapitel 7).

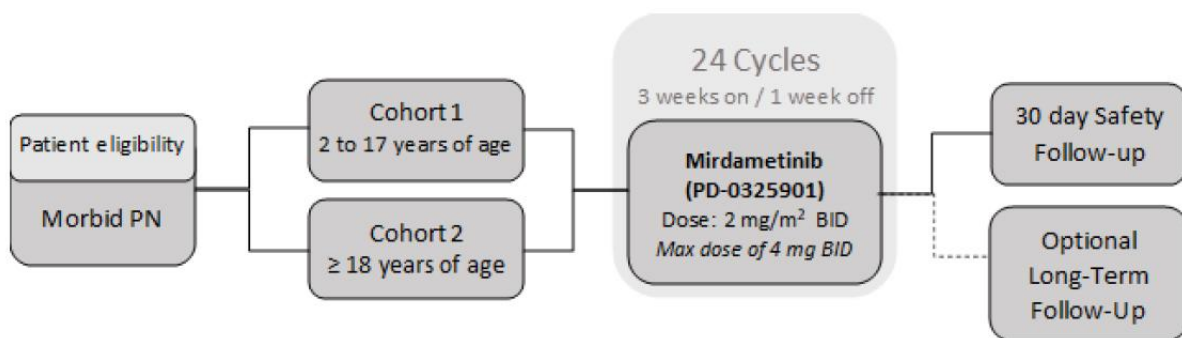


Abbildung 4-4: Studiendesign ReNeu (MEK-NF-201)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die Studienmedikation bestand aus Mirdametinib in Form von Hartkapseln der Wirkstärke 1 mg und 2 mg oder dispergierbaren Tabletten der Wirkstärke 0,5 mg und 1 mg. Die Dosierung betrug 2 mg/m^2 zweimal täglich per oral, jedoch maximal 4 mg zweimal täglich. Die erste Einnahme der Medikation erfolgte an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus im Rahmen der Studienvsiste und anschließend selbstständig durch die Patienten in einem intermittierenden Schema (3 Wochen Behandlung/1 Woche Behandlungspause). Während der LTFU-Phase wurde die Behandlung mit Mirdametinib in der letzten während der Behandlungsphase

festgelegten Dosierung fortgeführt. Die Dosierung entspricht den Vorgaben der Fachinformation [1].

Die Studie ReNeu wurde an 50 Studienzentren in den USA durchgeführt. Es kann von einem vergleichbaren medizinischen Behandlungsstandard ausgegangen werden. In der Studienpopulation betrug das mediane Alter 10,0 Jahre in Kohorte 1 und 34,5 Jahre in Kohorte 2. Insgesamt waren 58,8 % der Studienteilnehmer weiblich. Die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es wird daher von einer vollständigen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie. Deshalb wird auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen und keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Auf Endpunktebene können abhängig von der jeweiligen Operationalisierung dennoch Ergebnisse mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Eine zusammenfassende Beurteilung der Aussagekraft der vorgelegten Evidenz erfolgt in Abschnitt 4.4.1.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	Endpunkt untersucht in Studie ReNeu
Mortalität	
Anzahl Todesfälle	_a
Morbidität	
Tumoransprechen	
Veränderung des Tumolvolumens	•
Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)	•
Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)	•
Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR)	•
Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR)	•
Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP)	•
Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)	•

Endpunkt	Endpunkt untersucht in Studie ReNeu
Symptomansprechen: Schmerzen	
<i>Numeric Rating Scale-11</i> (NRS-11)	•
<i>Pain Interference Index</i> (PII)	•
Symptomansprechen: Motorik	
PROMIS	•
Muskelkraft	•
Allgemeiner Gesundheitszustand	
<i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS)	•
<i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC)	•
6-Minuten-Gehtest (<i>6-Minute Walk Test</i> , 6MWT)	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL)	•
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	•
Schwerwiegende UE	•
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	•
a Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen erfasst. •: Endpunkt wurde in der Studie erhoben; -: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Das Gesamtüberleben war in der Studie ReNeu nicht als Endpunkt präspezifiziert. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen erhoben. In der pädiatrischen Kohorte traten keine Todesfälle auf. Ein Todesfall trat in der Kohorte der Erwachsenen im Zusammenhang mit COVID-19 auf und wurde daher als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Tumoransprechen

4.3.2.3.3.2.1.1 Veränderung des Tumorumfanges

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunktes für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung des Tumorumfanges – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Die Veränderung des Tumorumfanges ist definiert als beste durchschnittliche prozentuale Veränderung des Volumens der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert. Die Zielläsion ist definiert als das PN, das durch den Prüfarzt als klinisch am relevantesten eingeschätzt wurde und für die MRT-basierte Volumetrie geeignet ist.</p> <p>Für Patienten, die ausschließlich wegen einer durch PN verursachten Entstellung in die Studie eingeschlossen wurden, war die Auswahl der Zielläsion beschränkt auf Tumoren im Hals- und Nackenbereich sowie anderen Körperbereichen, die nicht durch Kleidung bedeckt werden können.</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Das Tumorumfang der Zielläsion wurde volumetrisch mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt. Diese Methode wird von der <i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REINS) International Collaboration</i> für benigne NF-assoziierte Tumoren einschließlich PN empfohlen.</p> <p>Die Bestimmung des Tumorumfanges erfolgte durch ein <i>Blinded Independent Central Review</i> (BICR). Falls die Bewertungen zweier Reviewer voneinander abwichen, erfolgte eine unabhängige finale Beurteilung durch einen dritten Reviewer.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der MRT-Scan zu Baseline wurde während der Screening-Visite durchgeführt. Eine MRT-Untersuchung war für alle Patienten als Teil der Screening-Visite verpflichtend. Anhand der Kriterien nach REINS wurde festgestellt, ob die Zielläsion für die MRT-basierte Tumorumfangmetrie geeignet ist.</p> <p>Danach wurden MRT-Aufnahmen ungefähr alle 4 Zyklen während der Behandlungsphase und der LTFU-Phase durchgeführt.</p> <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS, deren Zielläsionen für eine MRT-basierte Tumorumfangmetrie geeignet waren. Patienten ohne MRT-Scan zu bzw. nach Baseline wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute und prozentuale Veränderung des Tumorumfanges gegenüber Baseline für die Gesamtpopulation – MMRM-Analyse: Prozentuale Veränderung des Tumorumfanges gegenüber Baseline für die Gesamtpopulation – Absolute und prozentuale Veränderung des Tumorumfanges gegenüber Baseline bei Patienten mit Entstellungen (Gesamtpopulation)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> – Verringerung des Tumorumfanges gegenüber Baseline: Beste Verringerung des Tumorumfanges (%) und Zeit bis zur besten Verringerung des Tumorumfanges (Monate) aufgeschlüsselt nach Kohorte sowie absoluter und relativer Anteil der Patienten mit Verringerung des Tumorumfanges in der Gesamtpopulation <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute und prozentuale Veränderung des Tumorumfanges gegenüber Baseline für die Kohorten 1 und 2 – MMRM-Analyse: Prozentuale Veränderung des Tumorumfanges gegenüber Baseline für die Kohorten 1 und 2 – Absolute und prozentuale Veränderung des Tumorumfanges gegenüber Baseline bei Patienten mit Entstellungen (Kohorten 1 und 2) – Absolute und prozentuale Veränderung des Tumorumfanges zu Baseline für Patienten mit Hals- und Nackentumoren (Gesamtpopulation, Kohorten 1 und 2) – MMRM-Analyse: Prozentuale Veränderung des Tumorumfanges zu Baseline für Patienten mit Hals- und Nackentumoren (Gesamtpopulation, Kohorten 1 und 2)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Veränderung des Tumorumfanges in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorumfangmetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet

trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorzumens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Veränderung des Tumorzumens insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-40: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt Tumolvolumen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 114	n	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml)				Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)			
		MW (SD) Min; Max	LS Mean (SE)	[95-%-KI]	p-Wert	MW (SD) Min; Max	LS Mean (SE)	[95-%-KI]	p-Wert
Baseline (Screening)	114	354,2 (664,07) 1; 3630	-	-	-	-	-	-	-
Zyklus 5, Tag 15	102	-45,2 (109,72) -563; 67	-42,01 (10,2)	[-62,05; -21,96]	< 0,0001	-12,9 (21,08) -67; 48	-12,98 (2,3)	[-17,58; -8,37]	< 0,0001
Zyklus 9, Tag 15	91	-48,3 (156,33) -1255; 195	-49,88 (9,6)	[-68,68; -31,08]	< 0,0001	-17,3 (26,01) -79; 49	-15,77 (3,1)	[-21,77; -9,77]	< 0,0001
Zyklus 13, Tag 15	74	-58,9 (115,29) -747; 88	-62,42 (9,6)	[-81,24; -43,61]	< 0,0001	-24,8 (24,69) -77; 48	-21,06 (3,1)	[-27,09; -15,04]	< 0,0001
Zyklus 17, Tag 15	69	-71,3 (170,22) -1123; 172	-75,34 (10,7)	[-96,41; -54,27]	< 0,0001	-28,1 (26,78) -83; 27	-23,94 (3,4)	[-30,60; -17,28]	< 0,0001
Zyklus 21, Tag 15	64	-74,0 (145,92) -825; 251	-76,08 (9,2)	[-94,08; -58,09]	< 0,0001	-32,2 (25,11) -90; 22	-27,30 (3,2)	[-33,54; -21,06]	< 0,0001
Zyklus 24, Tag 21	64	-93,4 (173,39) -1055; 55	-92,86 (9,7)	[-112,01; -73,72]	< 0,0001	-35,3 (26,69) -82; 40	-32,46 (3,3)	[-38,95; -25,96]	< 0,0001
Zyklus 28, Tag 15	47	-104,3 (190,36) -971; 11	-104,03 (8,6)	[-121,01; -87,05]	< 0,0001	-38,2 (25,21) -91; 23	-33,15 (3,5)	[-39,96; -26,35]	< 0,0001
Zyklus 32, Tag 15	49	-122,2 (200,35) -1009; 14	-118,27 (8,3)	[-134,66; -101,87]	< 0,0001	-43,6 (26,48) -86; 33	-40,70 (3,3)	[-47,15; -34,24]	< 0,0001

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 114	n	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml)				Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)			
		MW (SD) Min; Max	LS Mean (SE)	[95-%-KI]	p-Wert	MW (SD) Min; Max	LS Mean (SE)	[95-%-KI]	p-Wert
Zyklus 36, Tag 15	42	-129,3 (212,79 -1060; -0)	-115,78 (9,5)	[-134,47; -97,09]	< 0,0001	-46,1 (21,31) -91; -0	-41,24 (3,0)	[-47,14; -35,35]	< 0,0001
Zyklus 40, Tag 15	24	-137,2 (179,21) -660; -1	-109,57 (12,7)	[-134,51; -84,64]	< 0,0001	-49,1 (24,80) -98; -8	-41,13 (3,9)	[-48,77; -33,49]	< 0,0001
Zyklus 44, Tag 15	20	-157,9 (169,63) -675; -3	-114,02 (18,6)	[-150,47; -77,56]	< 0,0001	-55,7 (22,92) -96; -19	-50,00 (3,9)	[-57,64; -42,37]	< 0,0001
Zyklus 48, Tag 15	11	-195,6 (240,92) -813; -1	-137,03 (31,8)	[-199,47; -74,58]	< 0,0001	-52,0 (24,26) -79; -11	-47,66 (6,0)	[-59,41; -35,91]	< 0,0001
Zyklus 52, Tag 15	5	-79,5 (88,54) -184; 3	-108,03 (24,9)	[-156,89; -59,17]	< 0,0001	-43,5 (28,49) -68; 1	-47,14 (9,1)	[-64,95; -29,32]	< 0,0001
Zyklus 56, Tag 15	1	-35,6 (NA) -36; -36	-	-	-	-48,1 (NA) -48; -48	-	-	-
n: Anzahl der Patienten Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]									

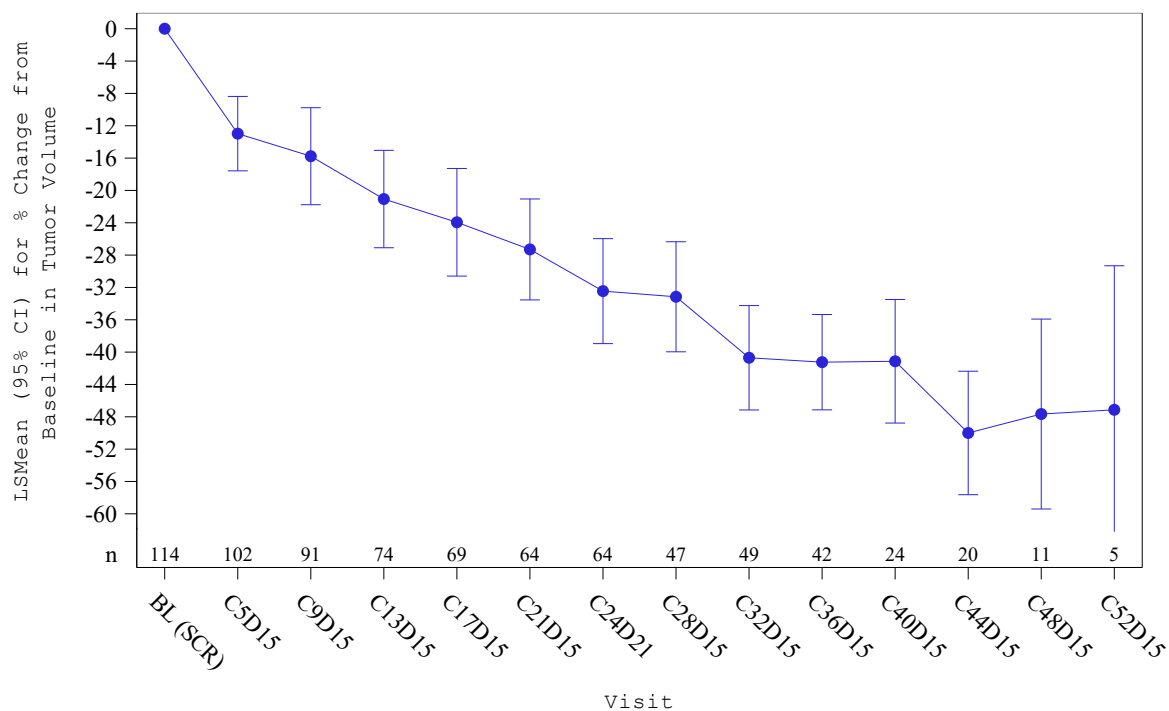


Abbildung 4-5: MMRM-Analyse: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (Gesamtpopulation) für den Endpunkt Tumorvolumen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C: Zyklus; D: Tag; BL: Baseline; SCR: Screening; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

In der Studie ReNeu wurde unter der Behandlung mit Mirdametinib zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren Tumorvolumens beobachtet. Zum Ende der Behandlungsphase zu Zyklus 24 betrug die mittlere Verringerung des Tumorvolumens 35,3 % gegenüber Baseline (LS Mean [95%-KI]: -32,46 [-38,95; -25,96], $p < 0,0001$). Dieser Effekt setzte sich in der LTFU-Phase kontinuierlich fort. Zum aktuellen Datenschnitt vom 12. Juni 2024 konnte für Zyklus 52 eine statistisch signifikante Reduktion des Tumorvolumens von 43,5 % gezeigt werden (LS Mean [95%-KI]: -47,14 [-64,95; -29,32], $p < 0,0001$).

Tabelle 4-41: Absolute und prozentuale Veränderung zu Baseline für den Endpunkt Veränderung des Tumorstadiums bei Patienten mit Entstellungen (Gesamtpopulation) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 58	n	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml)				Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)			
		MW (SD) Min; Max	LS Mean (SE)	[95%-KI]	p-Wert	MW (SD) Min; Max	LS Mean (SE)	[95%-KI]	p-Wert
Baseline (Screening)	58	397,2 (672,24) 5; 3457	-	-	-	-	-	-	-
Zyklus 5, Tag 15	52	-58,9 (120,99) -563; 67	-42,61 (19,1)	[-80,24; -4,99]	0,0266	-13,4 (21,80) -66; 48	-13,01 (3,1)	[-19,16; -6,87]	< 0,0001
Zyklus 9, Tag 15	48	-66,7 (204,08) -1255; 157	-62,16 (15,4)	[-92,55; -31,77]	< 0,0001	-16,5 (27,14) -79; 49	-14,13 (4,2)	[-22,38; -5,88]	0,0008
Zyklus 13, Tag 15	40	-61,6 (121,27) -747; 26	-67,48 (11,1)	[-89,34; -45,63]	< 0,0001	-24,2 (22,93) -77; 21	-20,11 (3,7)	[-27,46; -12,77]	< 0,0001
Zyklus 17, Tag 15	37	-79,4 (197,91) -1123; 172	-88,15 (17,5)	[-122,59; -53,71]	< 0,0001	-27,7 (27,56) -83; 27	-24,41 (4,3)	[-32,86; -15,96]	< 0,0001
Zyklus 21, Tag 15	35	-81,9 (158,39) -825; 251	-85,11 (14,7)	[-114,13; -56,10]	< 0,0001	-33,0 (25,22) -81; 22	-27,64 (4,4)	[-36,21; -19,08]	< 0,0001
Zyklus 24, Tag 21	36	-106,7 (191,66) -1055; 55	-107,76 (14,6)	[-136,57; -78,95]	< 0,0001	-34,5 (29,37) -82; 40	-28,89 (4,6)	[-38,04; -19,74]	< 0,0001
Zyklus 28, Tag 15	27	-117,4 (172,97) -849; 0	-116,08 (8,3)	[-132,40; -99,77]	< 0,0001	-42,2 (24,53) -91; 3	-33,03 (4,7)	[-42,29; -23,77]	< 0,0001
Zyklus 32, Tag 15	25	-145,7 (217,40) -1009; 4	-140,40 (14,8)	[-169,60; -111,21]	< 0,0001	-49,2 (27,14) -86; 33	-41,14 (4,6)	[-50,18; -32,10]	< 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 58	n	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml)				Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)			
		MW (SD) Min; Max	LS Mean (SE)	[95-%-KI]	p-Wert	MW (SD) Min; Max	LS Mean (SE)	[95-%-KI]	p-Wert
Zyklus 36, Tag 15	21	-154,1 (234,72) -1060; -5	-128,83 (17,5)	[-163,35; -94,31]	< 0,0001	-48,1 (23,98) -91; -10	-39,42 (4,6)	[-48,52; -30,32]	< 0,0001
Zyklus 40, Tag 15	13	-110,1 (95,58) -325; -10	-113,42 (14,4)	[-141,75; -85,09]	< 0,0001	-55,3 (28,09) -98; -11	-40,28 (5,3)	[-50,63; -29,94]	< 0,0001
Zyklus 44, Tag 15	12	-139,1 (116,77) -436; -10	-141,51 (13,2)	[-167,44; -115,58]	< 0,0001	-61,3 (23,47) -96; -28	-50,04 (4,3)	[-58,60; -41,49]	< 0,0001
Zyklus 48, Tag 15	5	-192,6 (152,56) -438; -33	-138,27 (24,9)	[-187,22; -89,33]	< 0,0001	-53,9 (23,97) -79; -23	-43,02 (8,0)	[-58,69; -27,35]	< 0,0001
Zyklus 52, Tag 15	1	-183,5 (NA) -184; -184	-	-	-	-65,4 (NA) -65; -65	-	-	-
n: Anzahl der Patienten Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]									

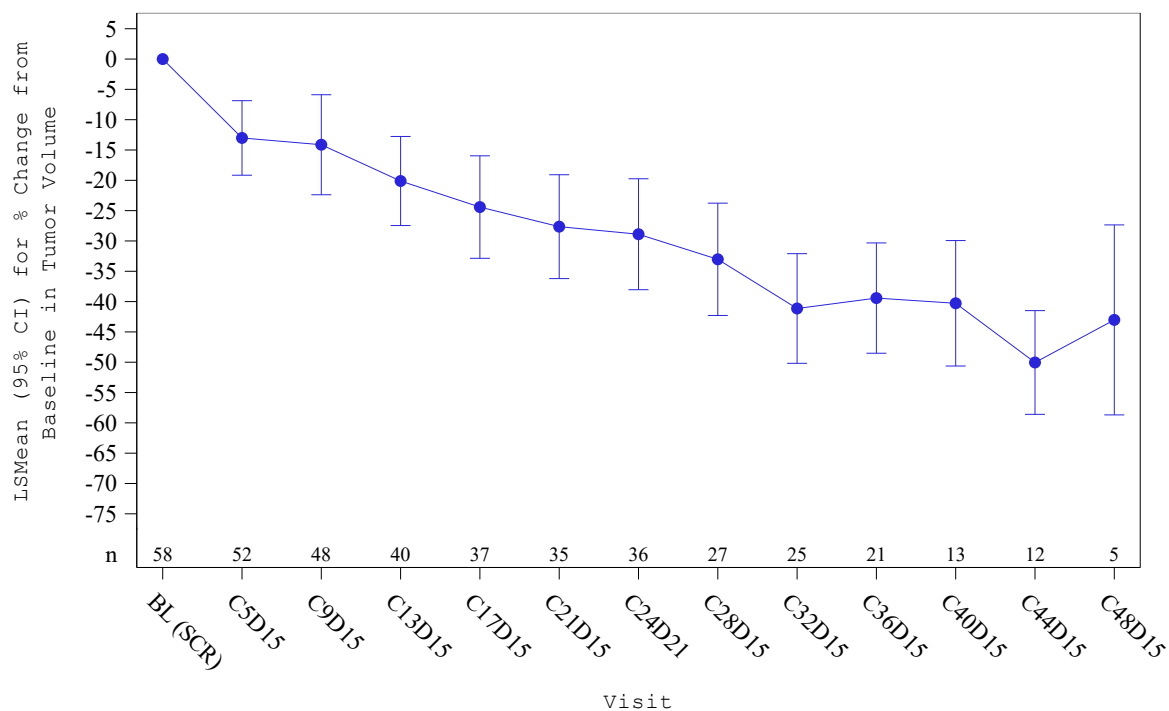


Abbildung 4-6: MMRM-Analyse: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt Tumorstadium bei Patienten mit Entstellungen (Gesamtpopulation) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C: Zyklus; D: Tag; BL: Baseline; SCR: Screening; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Tabelle 4-42: Verringerung des Tumorummens im Endpunkt Veränderung des Tumorummens in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 114	
Beste Verringerung des Tumorummens (%)	
Anzahl der Patienten, n	104
MW (SD)	-39,09 (30,517)
Median	-41,87
Min; Max	-98,1; 47,6
Zeit bis zur besten Verringerung des Tumorummens (Monate)	
Anzahl der Patienten, n	104
MW (SD)	17,68 (11,966)
Median	15,64
Min; Max	4,0; 47,3
Verringerung des Tumorummens gegenüber Baseline	Anzahl der Patienten, n (%)
Jede Verringerung des Tumorummens	92 (80,7)
Verringerung des Tumorummens ≥ 20 %	72 (63,2)
Verringerung des Tumorummens ≥ 40 %	59 (51,8)
Verringerung des Tumorummens ≥ 60 %	29 (25,4)
Verringerung des Tumorummens ≥ 80 %	8 (7,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
Quellen: [36; 39]	

Insgesamt wurde unter der Behandlung mit Mirdametinib bei 80,7 % der Patienten eine Verbesserung im Endpunkt Veränderung des Tumorummens beobachtet. Eine Verringerung des Tumorummens um 40 % oder mehr erreichten 51,8 % der behandelten Patienten, eine Verringerung um 60 % oder mehr erreichten 25,4 % der Studienteilnehmer und eine Verringerung des Tumorummens von 80 % oder mehr wurde bei 7,0 % der Patienten beobachtet. Die Zeit bis zur besten Verringerung des Tumorummens betrug im Mittel 17,68 Monate.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.2.1.2 Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunktes Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate, ORR*) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Die Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate, ORR</i>) ist definiert als Anteil der Patienten mit einer bestätigten Verringerung des Tumorumens von $\geq 20\%$ zum Ende der Behandlungsphase nach Zyklus 24 gegenüber Baseline. Bei der ORR handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie ReNeu.</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Das Tumorumen der Zielläsion wurde volumetrisch mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt. Diese Methode wird von der <i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) International Collaboration</i> für benigne NF-assoziierte Tumoren einschließlich PN empfohlen [32]. Die Zielläsion ist definiert als das PN, das durch den Prüfarzt als klinisch am relevantesten eingeschätzt wurde und für die MRT-basierte Volumetrie geeignet ist.</p> <p>Die Bestimmung des Tumorumens erfolgte durch ein <i>Blinded Independent Central Review (BICR)</i>. Falls die Bewertungen zweier Reviewer voneinander abwichen, erfolgte eine unabhängige finale Beurteilung durch einen dritten Reviewer.</p> <p>Für die Beurteilung des Ansprechens gelten die folgenden Kriterien nach REiNS [32]:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response, CR</i>): Vollständige Rückbildung des Tumors – Partielles Ansprechen (<i>Partial Response, PR</i>): Verringerung des Tumorumens von $\geq 20\%$ gegenüber Baseline – Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease, SD</i>): Veränderung des Tumorumens liegt zwischen $< 20\%$ Zunahme und $< 20\%$ Abnahme gegenüber Baseline – Krankheitsprogression (<i>Progressive Disease, PD</i>): Zunahme des Tumorumens von $\geq 20\%$ gegenüber Baseline – NE (<i>Not Evaluable</i>): Veränderung des Tumorumens kann nicht bestimmt werden <p>Ein bestätigtes objektives Ansprechen liegt vor, wenn innerhalb von 2 – 6 Monaten während der Behandlungsphase zwei konsekutive Bewertungen des Tumorumens den Kriterien für PR oder CR entsprechen.</p> <p>Patienten ohne bestätigtes Ansprechen gelten als Non-Responder. Ebenso Patienten, bei denen kein MRT-Scan nach Baseline durchgeführt wurde.</p> <p>Das beste bestätigte objektive Ansprechen ist definiert als das beste bestätigte Ansprechen vor einer Krankheitsprogression während der Behandlungsphase.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der MRT-Scan zu Baseline wurde während der Screening-Visite durchgeführt. Eine MRT-Untersuchung war für alle Patienten als Teil der Screening-Visite verpflichtend. Anhand der Kriterien nach REiNS wurde festgestellt, ob die Zielläsion für die MRT-basierte Tumorumetrie geeignet ist.</p> <p>Danach wurden MRT-Aufnahmen ungefähr alle 4 Zyklen während der Behandlungsphase und der LTFU-Phase durchgeführt.</p> <p>Für die Bestimmung des bestätigten Ansprechens wurden nur Tumorumessungen berücksichtigt, die während der Behandlungsphase durchgeführt wurden.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS, deren Zielläsionen für eine MRT-basierte Tumorummetrie geeignet waren.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute und relative Anzahl der Patienten mit bestätigter ORR (Gesamtpopulation), 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson – Absolute und relative Anzahl der Patienten mit bestem bestätigten Ansprechen (Gesamtpopulation) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute und relative Anzahl der Patienten mit bestätigter ORR (Kohorten 1 und 2), 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson – Absolute und relative Anzahl der Patienten mit bestem bestätigten Ansprechen (Kohorten 1 und 2)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Objektive Ansprechrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet

trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorumfanges und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes ORR insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 114	
Bestätigte Objektive Ansprechrate (ORR)	
Anzahl der Patienten, n (%) [95%-KI]a	58 (50,9) [41,3; 60,4]
Bestes bestätigtes objektives Ansprechen	Anzahl der Patienten, n (%)
Vollständiges Ansprechen	0 (0)
Partielles Ansprechen	58 (50,9)
Stabile Erkrankung	43 (37,7)
Krankheitsprogression	3 (2,6)
NE ^b	10 (8,8)
a: Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls nach Clopper-Pearson b: Keine Bestimmung möglich. Hierunter fallen auch Patienten ohne MRT-Untersuchungen nach Baseline. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]	

In der Studie ReNeu betrug die ORR unter Mirdametininib 50,9 % ([95%-KI]: [41,3; 60,4]). Bei weiteren 37,7 % der Patienten verlief die Erkrankung stabil. Eine Krankheitsprogression wurde nur bei 2,6 % der Patienten festgestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.2.1.3 Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunktes Dauer des Ansprechens (*Duration of Response, DOR*) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Die Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response, DOR</i>) ist definiert als die Zeit in Monaten zwischen dem ersten bestätigten Ansprechen und dem Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, zu der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder dem Eintreten des Todes. Eine DOR von mindestens 12 Monaten gilt als dauerhaftes Ansprechen.</p> <p>Die DOR wurde wie folgt berechnet:</p> $(\text{date of event [i.e., radiographic disease progression or death] or censoring} - \text{date of first response} + 1) / 365.25 \times 12$ <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Für die Endpunkterhebung und Beurteilung des Ansprechens gelten die in Tabelle 4-43 genannten Kriterien.</p> <p>Abweichend davon wurden für die Erhebung der DOR die MRT-Aufnahmen sowohl aus der Behandlungsphase als auch aus der LTFU-Phase herangezogen.</p> <p>Wurde keine Krankheitsprogression festgestellt oder verstarb die Person während der Studie, wurden die Daten zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Aufnahme zensiert.</p> <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS, deren Zielläsionen für eine MRT-basierte Tumolvolumetrie geeignet waren.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mediane Dauer des Ansprechens für die Gesamtpopulation – Patienten mit Ansprechen geschätzt nach Kaplan-Meier nach 8, 12, 16, 20 und 24 Monaten für die Gesamtpopulation <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mediane Dauer des Ansprechens für die Kohorten 1 und 2 – Anhaltendes Ansprechen (geschätzt nach Kaplan-Meier) nach 8, 12, 16, 20 und 24 Monaten für die Kohorten 1 und 2
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorummens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes DOR insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set (FAS)</i> N = 114	Anzahl der Patienten, n (%)
Ereignisse	1/58 (1,7)
Krankheitsprogression	1/1 (100)
Tod	0/1 (0)
Anzahl der zensierten Patienten	57/58 (98,3)
Keine adäquate Tumorbeurteilung nach bestätigtem Ansprechen	1/57 (1,8)
Weder Krankheitsprogression noch Tod nach bestätigtem Ansprechen	54/57 (94,7)
Behandlung/Operation des PN bevor Progression/Tod eintrat	2/57 (3,5)
Zwei oder mehr fehlende/nicht adäquate Beurteilungen	0/57 (0)

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set (FAS)</i> N = 114	Anzahl der Patienten, n (%)	
Bestätigtes objektives Ansprechen^a	58 (50,9)	
DOR (Monate)		
Median [95-%-KI]	NE [NE; NE]	
Anhaltendes Ansprechen	Geschätzte Kaplan-Meier-Rate [95-%-KI]	Patienten unter Risiko, n
Nach 8 Monaten	0,98 [0,88; 1,00]	52
Nach 12 Monaten	0,98 [0,88; 1,00]	49
Nach 16 Monaten	0,98 [0,88; 1,00]	39
Nach 20 Monaten	0,98 [0,88; 1,00]	33
Nach 24 Monaten	0,98 [0,88; 1,00]	26
<p>a: Ein bestätigtes objektives Ansprechen liegt vor, wenn innerhalb von 2 – 6 Monaten während der Behandlungsphase zwei konsekutive Bewertungen des Tumorstadiums den Kriterien für PR oder CR entsprechen. NE: Keine Berechnung möglich</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [39]</p>		

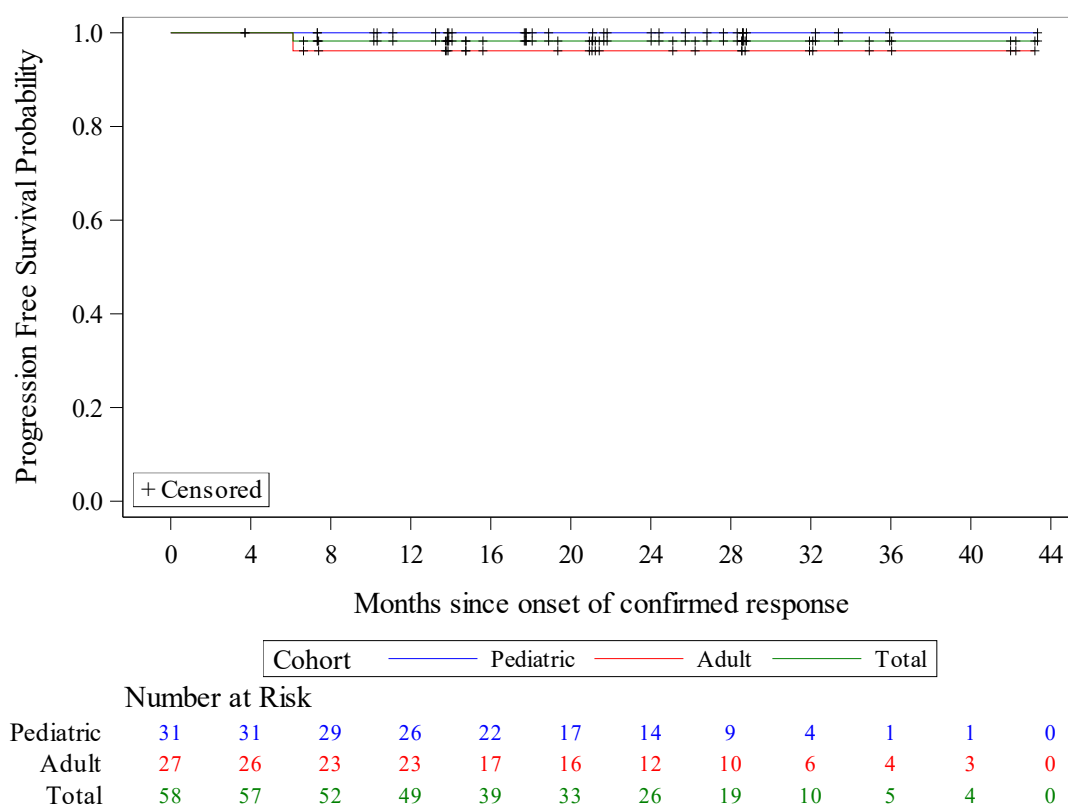


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studie ReNeu erreichten 50,9 % der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen. Nur bei einem Patienten (1,7 %) wurde bis zum aktuellen Datenschnitt vom 12. Juni 2024 eine Krankheitsprogression nach einem vorher bestätigtem objektivem Ansprechen festgestellt. Das Ansprechen war beständig. Die nach Kaplan-Meier-Verfahren geschätzte Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes Ansprechen nach 24 Monaten betrug 98 %.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.2.1.4 Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*, DCR) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Die Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>, DCR) ist definiert als Anteil der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen (BOR) der Kategorien SD, PR oder CR während der Behandlungsphase.</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Für die Endpunkterhebung und Beurteilung des Ansprechens gelten die in Tabelle 4-43 genannten Kriterien.</p> <p>Bei Patienten ohne Daten zum Ansprechen oder Studienabbrechern galt die Krankheitskontrolle als nicht vorhanden.</p> <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS, deren Zielläsionen für eine MRT-basierte Tumervolumetrie geeignet waren.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Krankheitskontrollrate für die Gesamtpopulation mit 95-%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Krankheitskontrollrate für die Kohorten 1 und 2 mit 95-%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorummens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes DCR insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 114	Anzahl der Patienten, n (%) [95-%-KI]^a
Krankheitskontrollrate	101 (88,6) [81,3; 93,8]
a: Berechnung des 95-%-Konfidenzintervalls nach Clopper-Pearson Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]	

Unter der Behandlung mit Mirdametinib betrug die Krankheitskontrollrate 88,6 % ([95-%-KI]: [81,3; 93,8]), definiert als der Anteil der Patienten mit einem besten objektiven Ansprechen der Kategorien SD, PR oder CR gemäß Kriterien nach REiNS.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.2.1.5 Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response*, TTR) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Die Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to Response</i>, TTR) ist definiert als Zeit in Monaten vom Behandlungsbeginn bis zum Zeitpunkt des ersten bestätigten Ansprechens.</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Für die Endpunkterhebung und Beurteilung des Ansprechens gelten die in Tabelle 4-43 genannten Kriterien.</p> <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS, deren Zielläsionen für eine MRT-basierte Tumervolumetrie geeignet waren.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zeit bis zum Ansprechen in Monaten für die Gesamtpopulation – Absolute und relative Anzahl der Patienten mit Zeitpunkt des ersten bestätigten Ansprechens zum Zyklus 5, 9, 13, 17 oder 21 für die Gesamtpopulation – Kaplan-Meier-Plot für die Zeit bis zum Ansprechen für die Gesamtpopulation sowie Kohorten 1 und 2 <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zeit bis zum Ansprechen in Monaten für die Kohorten 1 und 2 – Absolute und relative Anzahl der Patienten mit Zeitpunkt des ersten bestätigten Ansprechens zum Zyklus 5, 9, 13, 17 oder 21 für die Kohorten 1 und 2
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorummens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes TTR insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 114	
Zeit bis zum Ansprechen (Monate)	
MW (SD)	9,12 (5,254)
Median [95-%-KI]	7,80 [4,3; 11,5]
Min; Max	4,0; 19,0
Q1 [95-%-KI]	4,20 [4,1; 4,5]
Q3 [95-%-KI]	11,80 [11,3; 15,7]
Bestätigtes objektives Ansprechen^a	
Anzahl der Patienten n/N (%)	53/114 (46,5)
Zeitpunkt des ersten bestätigten Ansprechens	Anzahl der Patienten n/N (%)
Zyklus 5	24/53 (45,3)
Zyklus 9	7/53 (13,2)
Zyklus 13	10/53 (18,9)
Zyklus 17	6/53 (11,3)
Zyklus 21	6/53 (11,3)
a: Ein bestätigtes objektives Ansprechen liegt vor, wenn innerhalb von 2 – 6 Monaten während der Behandlungsphase zwei konsekutive Bewertungen des Tumorzvolumens den Kriterien für PR oder CR entsprechen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]	

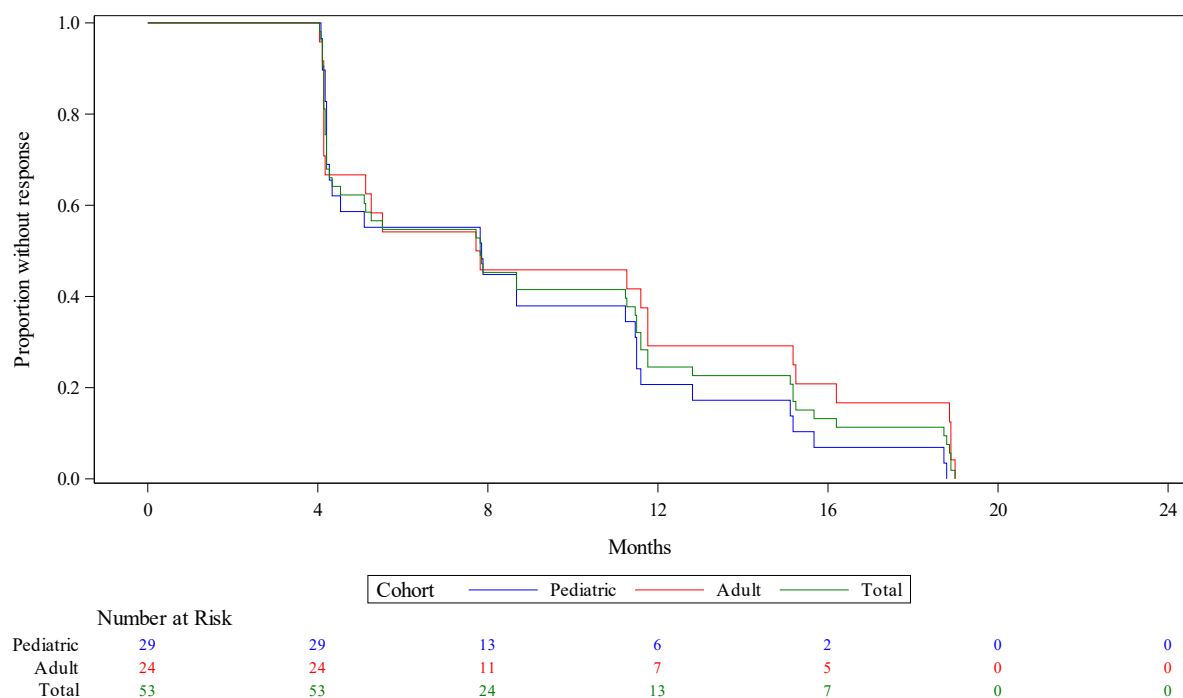


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studie ReNeu erreichten 46,5 % der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen. Die Zeit bis zum Ansprechen betrug im Median 7,80 Monate ([95%-KI]: [4,3; 11,5]). Bei 45,3 % der Patienten mit bestätigtem objektiven Ansprechen wurde dieses bereits zu Behandlungszyklus 5 beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.2.1.6 Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur Progression (*Time to Progression*, TTP) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Die Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression</i>, TTP) ist definiert als Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, zu der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde.</p> <p>Die TTP wurde wie folgt berechnet:</p> $(date\ of\ event\ (i.e.,\ radiographic\ disease\ progression)\ or\ censoring\ treatment\ start\ date + 1) / 365.25 \times 12$ <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Für die Endpunkterhebung und Beurteilung des Ansprechens gelten die in Tabelle 4-43 genannten Kriterien.</p> <p>Wurde keine Krankheitsprogression festgestellt, wurden die Daten zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Aufnahme zensiert. Fehlen Daten zum Tumorsprechen nach Baseline, wird das Ereignis zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert.</p> <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS, deren Zielläsionen für eine MRT-basierte Tumorummetrie geeignet waren sowie als Subgruppe alle Patienten mit einer progressiven Erkrankung zu Baseline.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mediane Zeit bis zur Progression in Monaten für die Gesamtpopulation – Absolute und relative Anzahl der Patienten ohne beobachtete Krankheitsprogression in der Gesamtpopulation – Patienten ohne Krankheitsprogression geschätzt nach Kaplan-Meier nach 8, 12, 16, 20 und 24 Monaten für die Gesamtpopulation <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mediane Zeit bis zur Progression in Monaten für die Kohorten 1 und 2 – Absolute und relative Anzahl der Patienten ohne beobachtete Krankheitsprogression in den Kohorten 1 und 2 – Patienten ohne Krankheitsprogression geschätzt nach Kaplan-Meier nach 8, 12, 16, 20 und 24 Monaten für die Kohorten 1 und 2 <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Progression in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorummens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes TTP insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Progression in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set (FAS)</i> N = 114	Anzahl der Patienten, n (%)	
Anzahl der zensierten Patienten	97/114 (85,1)	
Keine Krankheitsprogression nach Baseline	83/97 (85,6)	
Keine adäquate Tumorbeurteilung nach Baseline	10/97 (10,3)	
Zwei oder mehr fehlende/nicht adäquate Beurteilungen	1/97 (1,0)	
Tod bevor Krankheitsprogression eintrat	1/97 (1,0)	
Behandlung/Operation des PN bevor Progression eintrat	2/97 (2,1)	

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set (FAS)</i> N = 114	Anzahl der Patienten, n (%)	
Krankheitsprogression	17 (14,9)	
Zeit bis zur Progression (Monate)		
Median [95-%-KI]	NE [NE; NE]	
Patienten ohne Krankheitsprogression	Geschätzte Kaplan-Meier-Rate [95-%-KI]	Patienten unter Risiko, n
Nach 8 Monaten	0,94 [0,87; 0,97]	80
Nach 12 Monaten	0,89 [0,80; 0,94]	71
Nach 16 Monaten	0,86 [0,77; 0,92]	68
Nach 20 Monaten	0,84 [0,74; 0,90]	63
Nach 24 Monaten	0,82 [0,72; 0,89]	51
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]		

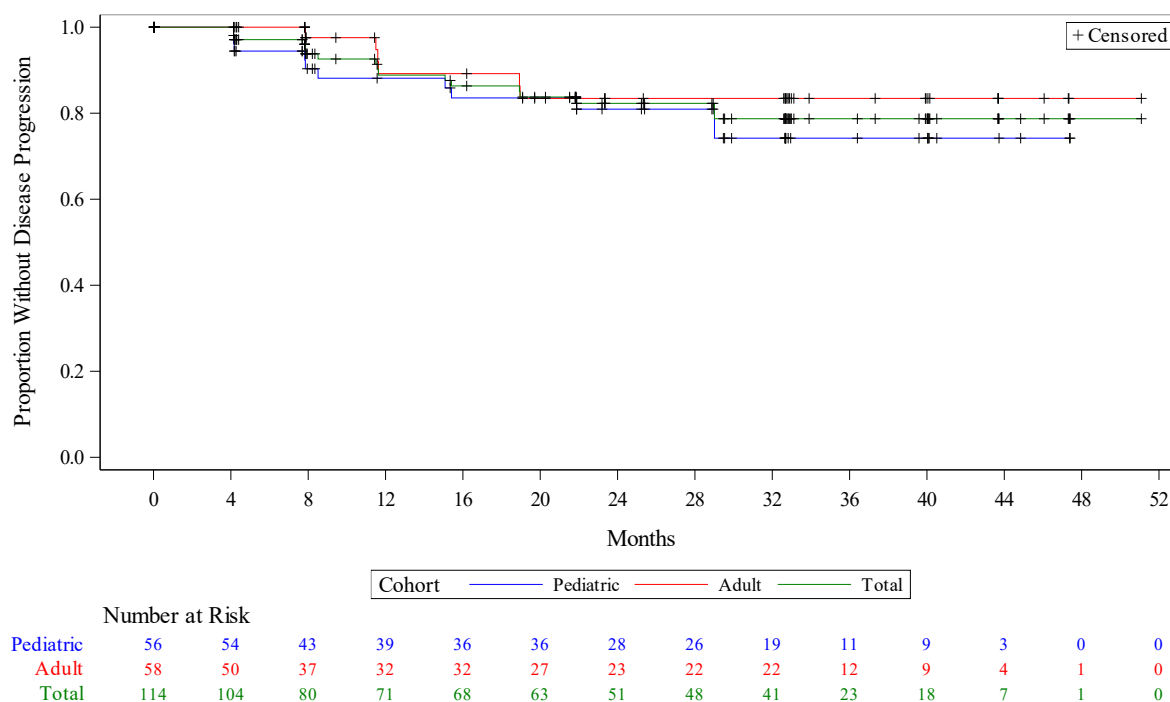


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zur Progression in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studie ReNeu trat bis zum aktuellen Datenschnitt vom 12. Juni 2024 bei 17 (14,9 %) Patienten eine Krankheitsprogression auf. Die nach Kaplan-Meier-Verfahren geschätzte Wahrscheinlichkeit für einen Krankheitsverlauf ohne Progression unter Mirdametinib beträgt nach 8 Monaten 94 % und nach 24 Monaten noch 82 %.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.2.1.7 Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Das Progressionsfreie Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>, PFS) ist definiert als Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung und dem Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, zu der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder dem Eintreten des Todes.</p> <p>Das PFS wurde wie folgt berechnet:</p> $(date\ of\ event\ (i.e.\ radiographic\ progression\ or\ death)\ or\ censoring\ treatment\ start\ date + 1) / 365.25 \times 12$ <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Für die Endpunkterhebung und Beurteilung des Ansprechens gelten die in Tabelle 4-43 genannten Kriterien.</p> <p>Wurde keine Krankheitsprogression festgestellt, wurden die Daten zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Aufnahme zensiert. Fehlen Daten zum Tumoransprechen nach Baseline, werden die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert.</p> <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS, deren Zielläsionen für eine MRT-basierte Tumolvolumetrie geeignet waren sowie als Subgruppe alle Patienten mit einer progressiven Erkrankung zu Baseline.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Medianes PFS in Monaten für die Gesamtpopulation – Absolute und relative Anzahl der Patienten ohne beobachtete Krankheitsprogression oder Tod in der Gesamtpopulation – Patienten mit anhaltendem PFS geschätzt nach Kaplan-Meier nach 8, 12, 16, 20 und 24 Monaten für die Gesamtpopulation <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Medianes PFS in Monaten für die Kohorten 1 und 2 – Absolute und relative Anzahl der Patienten ohne beobachtete Krankheitsprogression oder Tod in den Kohorten 1 und 2 – Patienten mit anhaltendem PFS geschätzt nach Kaplan-Meier nach 8, 12, 16, 20 und 24 Monaten für die Kohorten 1 und 2 <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorummens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes PFS insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set (FAS)</i> N = 114	Anzahl der Patienten, n (%)
Ereignisse	18/114 (15,8)
Krankheitsprogression	17/18 (94,4)
Tod	1/18 (5,6)
Anzahl der zensierten Patienten	96/114 (84,2)
Keine Krankheitsprogression nach Baseline	83/96 (86,5)
Keine adäquate Tumorbeurteilung nach Baseline	10/96 (10,4)
Zwei oder mehr fehlende/nicht adäquate Beurteilungen	1/96 (1,0)
Tod bevor Krankheitsprogression eintrat	0/96 (0)
Behandlung/Operation des PN bevor Progression eintrat	2/96 (2,1)

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set (FAS)</i> N = 114	Median [95%-KI]	
PFS (Monate)	NE [NE; NE]	
Patienten mit anhaltendem PFS	Geschätzte Kaplan-Meier-Rate [95%-KI]	Patienten unter Risiko, n
Nach 8 Monaten	0,94 [0,87; 0,97]	81
Nach 12 Monaten	0,88 [0,79; 0,93]	71
Nach 16 Monaten	0,85 [0,76; 0,91]	68
Nach 20 Monaten	0,83 [0,73; 0,89]	63
Nach 24 Monaten	0,81 [0,71; 0,88]	51
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]		

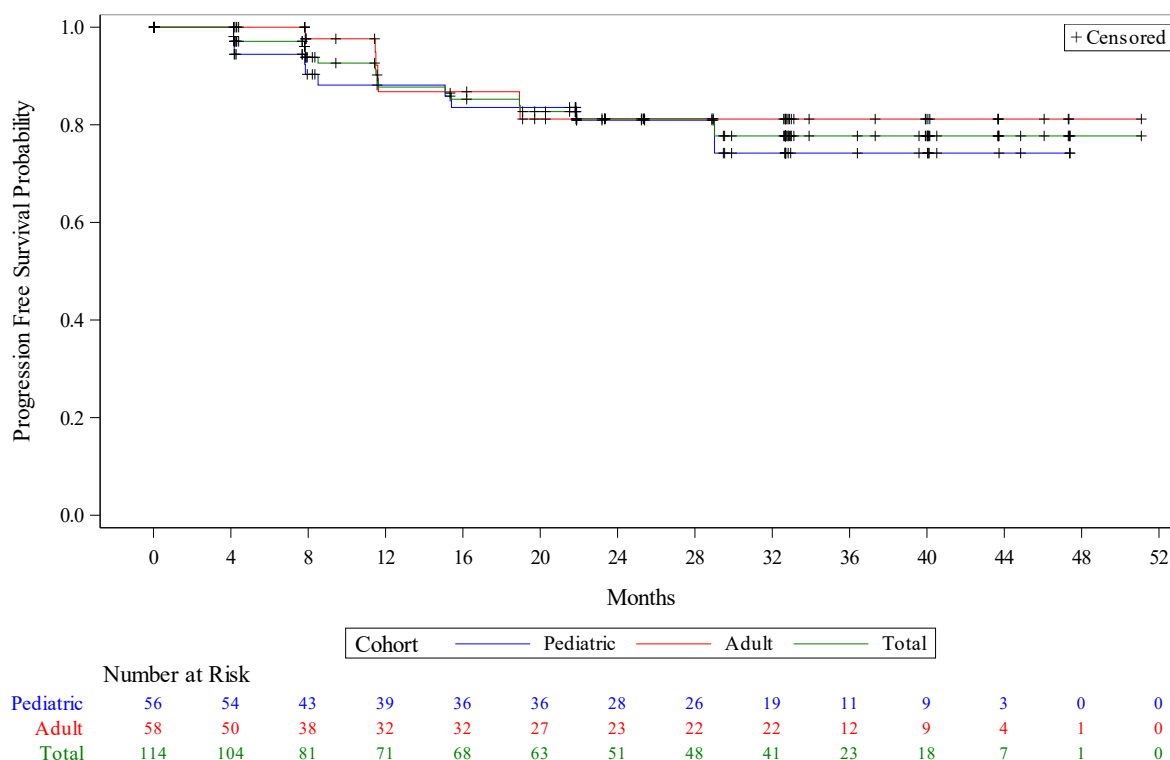


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.2.2 Symptomansprechen: Schmerz**4.3.2.3.3.2.2.1 Numeric Rating Scale-11 (NRS-11)**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes *Numeric Rating Scale-11* (NRS-11) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Die <i>Numeric Rating Scale-11</i> (NRS-11) ist eine validierte, generische 11-Punkte-Skala zur patientenberichteten Bewertung der Schmerzintensität. Patienten wählen eine Zahl auf der Skala von 0 („kein Schmerz“) bis 10 („schlimmster vorstellbarer Schmerz“), die den stärksten Schmerz der letzten 24 Stunden im Bereich des Zieltumors am besten beschreibt. Die NRS-11 wird von der REiNS <i>International Collaboration</i> für die Erfassung der Schmerzintensität bei klinischen Studien mit Kindern und Erwachsenen mit NF empfohlen [16].</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Der Fragebogen wurde von allen Patienten ab 8 Jahren selbstständig über ein zu Beginn der Studie ausgehändigtes elektronisches Gerät zur Erfassung der PRO ausgefüllt.</p> <p>Die Erhebung erfolgte jeweils über 7 aufeinanderfolgende Tage, wobei es sich bei dem letzten Tag einer Reihe um den Tag der Studienvisite handelte. Aus den 7 Einzelwerten einer Reihe wurde der Mittelwert gebildet. Bei Abbruch der Behandlung wurde der NRS-11 nur am Tag der Visite erhoben.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die NRS-11 wurde zu folgenden Zeitpunkten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zu Baseline/Woche 1 bis zu 48 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation – während der Behandlungsphase in den Zyklen 3, 7, 5, 9, 13, 17, 21 mit der Studienvisite jeweils an Tag 15 ± 5 Tage – in Zyklus 24 mit der Studienvisite an Tag 21 ± 5 Tage – bei Abbruch der Behandlung – während der Safety-Follow-Up-Phase mit der Studienvisite an Tag 30 nach der letzten Dosis der Studienmedikation <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS ab 8 Jahren.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline für die Gesamtpopulation – MMRM-Analyse: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für die Gesamtpopulation – Responderanalyse: Positive Responder in der Gesamtpopulation, definiert als Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (entspricht einem Rohwert von -1,5 Punkten) – Responderanalyse: Negative Responder in der Gesamtpopulation, definiert als Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (entspricht einem Rohwert von +1,5 Punkten) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline für die Kohorten 1 und 2

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> – MMRM-Analyse: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für die Kohorten 1 und 2 – Responderanalyse: Positive Responder in den Kohorten 1 und 2, definiert als Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (entspricht einem Rohwert von -1,5 Punkten) – Responderanalyse: Negative Responder in den Kohorten 1 und 2, definiert als Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (entspricht einem Rohwert von +1,5 Punkten)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Numeric Rating Scale-11* (NRS-11) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Bei der NRS-11 handelt es sich um ein validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Schmerzintensität. Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Während der Studienvisiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden. Altersspezifische Instrumente wurden

während des Screenings festgelegt und während des gesamten Erhebungszeitraums beibehalten.

Die getroffenen Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotentials gewährleiten trotz des einarmigen und unverblindeten Studiendesigns die Ergebnissicherheit des Endpunktes NRS-11. Daher wird das Verzerrungspotential dieses Endpunktes insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den Endpunkt *Numeric Rating Scale-11* (NRS-11) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 95	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)
Baseline	95 (100)	87 (91,6)
Zyklus 3, Tag 15	86 (90,5)	69 (80,2)
Zyklus 5, Tag 15	85 (89,5)	66 (77,6)
Zyklus 7, Tag 15	78 (82,1)	63 (80,8)
Zyklus 9, Tag 15	76 (80,0)	61 (80,3)
Zyklus 13, Tag 15	61 (64,2)	39 (63,9)
Zyklus 17, Tag 15	57 (60,0)	40 (70,2)
Zyklus 21, Tag 15	53 (55,8)	28 (52,8)
Zyklus 24, Tag 21	52 (54,7)	27 (51,9)
Safety Follow-Up	70 (73,7)	11 (15,7)
N: Anzahl an Patienten, die die erforderlichen Kriterien für den Fragebogen erfüllten N*: Anzahl der Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Antwort erwartet wurde. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]		

Tabelle 4-64: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt *Numeric Rating Scale-11* (NRS-11) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 95	Anzahl der Patienten, n (%)	NRS-11-Score MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline		
			LS Mean (SE)	[95-%-KI]	p-Wert
Baseline	87 (91,6)	3,22 (2,818)	-	-	-
Zyklus 3, Tag 15	70 (73,7)	2,47 (2,809)	-0,76 (0,181)	[-1,12; -0,40]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 15	66 (69,5)	2,00 (2,728)	-1,07 (0,188)	[-1,45; -0,70]	< 0,001
Zyklus 7, Tag 15	65 (68,4)	1,95 (2,455)	-1,30 (0,174)	[-1,65; -0,95]	< 0,001
Zyklus 9, Tag 15	63 (66,3)	1,66 (2,403)	-1,32 (0,172)	[-1,66; -0,98]	< 0,001
Zyklus 13, Tag 15	41 (43,2)	1,40 (1,840)	-1,21 (0,191)	[-1,59; -0,83]	< 0,001
Zyklus 17, Tag 15	40 (42,1)	1,34 (1,853)	-1,31 (0,184)	[-1,68; -0,95]	< 0,001
Zyklus 21, Tag 15	28 (29,5)	1,38 (2,038)	-1,41 (0,200)	[-1,81; -1,02]	< 0,001
Zyklus 24, Tag 21	27 (28,4)	1,59 (2,186)	-1,28 (0,204)	[-1,68; -0,87]	< 0,001
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]					

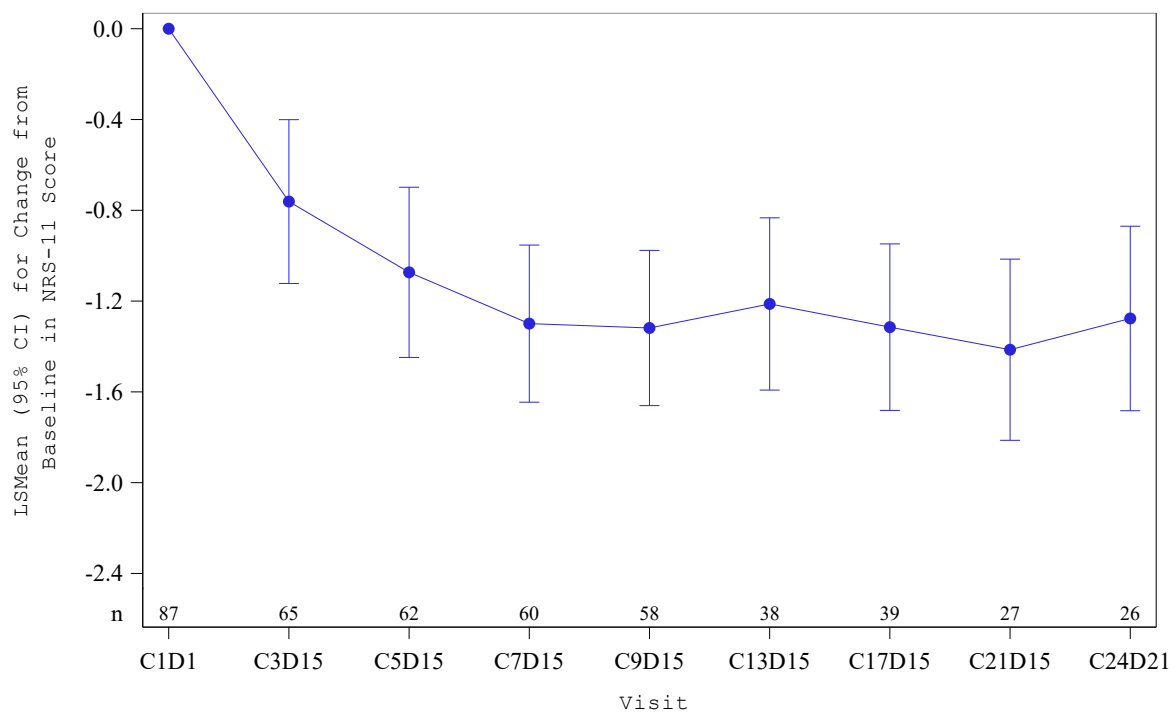


Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt *Numeric Rating Scale-11* (NRS-11) mittels MMRM-Analyse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C: Zyklus; D: Tag; CI: Konfidenzintervall; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

In der Studie ReNeu wurde unter der Behandlung mit Mirdametinib zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung der mittels NRS-11-Score ermittelten Schmerzintensität beobachtet (LS Mean [95%-KI] zu Zyklus 24: -1,28 [-1,68; -0,87], $p < 0,001$).

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt *Numeric Rating Scale-11* (NRS-11) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 95	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n* (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a n (%)
Zyklus 3, Tag 15	65 (68,4)	17 (17,9)	1 (1,1)
Zyklus 5, Tag 15	62 (65,3)	20 (21,1)	0
Zyklus 7, Tag 15	60 (63,2)	20 (21,1)	1 (1,1)
Zyklus 9, Tag 15	58 (61,1)	20 (21,1)	1 (1,1)
Zyklus 13, Tag 15	38 (40,0)	14 (14,7)	1 (1,1)
Zyklus 17, Tag 15	39 (41,1)	15 (15,8)	0
Zyklus 21, Tag 15	27 (28,4)	10 (10,5)	0
Zyklus 24, Tag 21	26 (27,4)	9 (9,5)	0
Gesamt	79 (83,2)	38 (40,0)	4 (4,2)
a: Dies entspricht einem Rohwert von $\pm 1,5$ Punkten. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]			

In der Studie ReNeu erreichten insgesamt 40,0 % der Patienten mit vollständig erhobenen Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung der Schmerzintensität (NRS-11). Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde bei 4,2 % der Patienten beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.2.2 Pain Interference Index (PII)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunktes *Pain Interference Index* (PII) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Der <i>Pain Interference Index</i> (PII) ist ein validiertes, generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Auswirkungen von Schmerzen auf relevante Aspekte des täglichen Lebens. Der PII umfasst sechs Fragen, die jeweils auf einer Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 6 („vollständig“) bewertet werden und sich auf die letzten 24 Stunden beziehen. Der PII wird von der REiNS <i>International Collaboration</i> für die Erfassung schmerzbedingter Beeinträchtigungen bei klinischen Studien mit Kindern und Erwachsenen mit NF empfohlen [16].</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Der Fragebogen wurde von allen Patienten ab 6 Jahren selbstständig über ein zu Beginn der Studie ausgehändigtes elektronisches Gerät zur Erfassung der PRO ausgefüllt. Für Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren wurde der PII zusätzlich über eine Proxyberichterstattung durch Eltern oder gesetzlichen Vertreter erhoben. Eine solche Proxyberichterstattung sollte während der gesamten Studie durch dieselbe Person vorgenommen werden. Waren Patienten älter als 18 Jahre und nach Ansicht des Prüfpersonals wegen kognitiven Beeinträchtigungen nicht in der Lage den Fragebogen selbstständig auszufüllen, so konnte auch hier auf eine Proxyberichterstattung zurückgegriffen werden. Sowohl der patientenberichtete als auch der proxyberichtete Fragebogen sind für die Anwendung bei Patienten mit NF1 validiert [33].</p> <p>Die Erhebung erfolgte jeweils über 7 aufeinanderfolgende Tage, wobei es sich bei dem letzten Tag einer Reihe um den Tag der Studienvisite handelte. Aus den 7 Einzelwerten einer Reihe wurde der Mittelwert gebildet. Bei Abbruch der Behandlung wurde der PII nur am Tag der Visite erhoben.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Der PII wurde zu folgenden Zeitpunkten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zu Baseline/Woche 1 bis zu 48 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation – während der Behandlungsphase in den Zyklen 3, 7, 5, 9, 13, 17, 21 mit der Studienvisite jeweils an Tag 15 ± 5 Tage – in Zyklus 24 mit der Studienvisite an Tag 21 ± 5 Tage – bei Abbruch der Behandlung – während der Safety-Follow-Up-Phase mit der Studienvisite an Tag 30 nach der letzten Dosis der Studienmedikation <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS ab 6 Jahren.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline für die Gesamtpopulation – MMRM-Analyse: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für die Gesamtpopulation – Responderanalyse: Positive Responder in der Gesamtpopulation, definiert als Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (entspricht einem Rohwert von -0,9 Punkten)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> – Responderanalyse: Negative Responder in der Gesamtpopulation, definiert als Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (entspricht einem Rohwert von +0,9 Punkten) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline für die Kohorten 1 und 2 – MMRM-Analyse: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für die Kohorten 1 und 2 – Responderanalyse: Positive Responder in den Kohorten 1 und 2, definiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (entspricht einem Rohwert von -0,9 Punkten) – Responderanalyse: Negative Responder in den Kohorten 1 und 2, definiert als Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (entspricht einem Rohwert von +0,9 Punkten)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Pain Interference Index* (PII) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
^a Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Beim PII handelt es sich um ein validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der schmerzbedingten Beeinträchtigung. Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt

wurden. Während der Studienvisiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden.

Altersspezifische Instrumente wurden während des Screenings festgelegt und während des gesamten Erhebungszeitraums beibehalten. Eine Proxyberichterstattung sollte während der gesamten Studie durch dieselbe Person vorgenommen werden.

Die getroffenen Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotentials gewährleisteten trotz des einarmigen und unverblindeten Studiendesigns die Ergebnissicherheit des Endpunktes PII. Daher wird das Verzerrungspotential dieses Endpunktes insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für den Endpunkt *Pain Interference Index* (PII) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 105	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)
Baseline	105 (100)	97 (92,4)
Zyklus 3, Tag 15	96 (91,4)	75 (78,1)
Zyklus 5, Tag 15	95 (90,5)	73 (76,8)
Zyklus 7, Tag 15	88 (83,8)	72 (81,8)
Zyklus 9, Tag 15	86 (81,9)	69 (80,2)
Zyklus 13, Tag 15	71 (67,6)	44 (62,0)
Zyklus 17, Tag 15	67 (63,8)	47 (70,1)
Zyklus 21, Tag 15	62 (59,0)	34 (54,8)
Zyklus 24, Tag 21	61 (58,1)	32 (52,5)
Safety Follow-Up	73 (69,5)	11 (15,1)
N: Anzahl an Patienten, die die erforderlichen Kriterien für den Fragebogen erfüllten N*: Anzahl der Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Antwort erwartet wurde Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]		

Tabelle 4-69: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt *Pain Interference Index* (PII) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 105	Anzahl der Patienten, n (%)	PII-Score MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline		
			LS Mean (SE)	[95%-KI]	p-Wert
Baseline	97 (92,4)	1,66 (1,649)	-	-	-
Zyklus 3, Tag 15	76 (72,4)	1,16 (1,466)	-0,39 (0,096)	[-0,58; -0,20]	< 0,001
Zyklus 5, Tag 15	73 (69,5)	1,04 (1,511)	-0,50 (0,099)	[-0,69; -0,30]	< 0,001
Zyklus 7, Tag 15	74 (70,5)	1,05 (1,524)	-0,56 (0,107)	[-0,77; -0,35]	< 0,001
Zyklus 9, Tag 15	71 (67,6)	0,92 (1,434)	-0,61 (0,108)	[-0,82; -0,39]	< 0,001
Zyklus 13, Tag 15	46 (43,8)	0,82 (1,116)	-0,61 (0,120)	[-0,84; -0,37]	< 0,001
Zyklus 17, Tag 15	47 (44,8)	0,72 (1,084)	-0,61 (0,106)	[-0,82; -0,40]	< 0,001
Zyklus 21, Tag 15	34 (32,4)	0,79 (1,243)	-0,65 (0,122)	[-0,89; -0,40]	< 0,001
Zyklus 24, Tag 21	32 (30,5)	0,68 (1,084)	-0,61 (0,136)	[-0,88; -0,34]	< 0,001
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]					

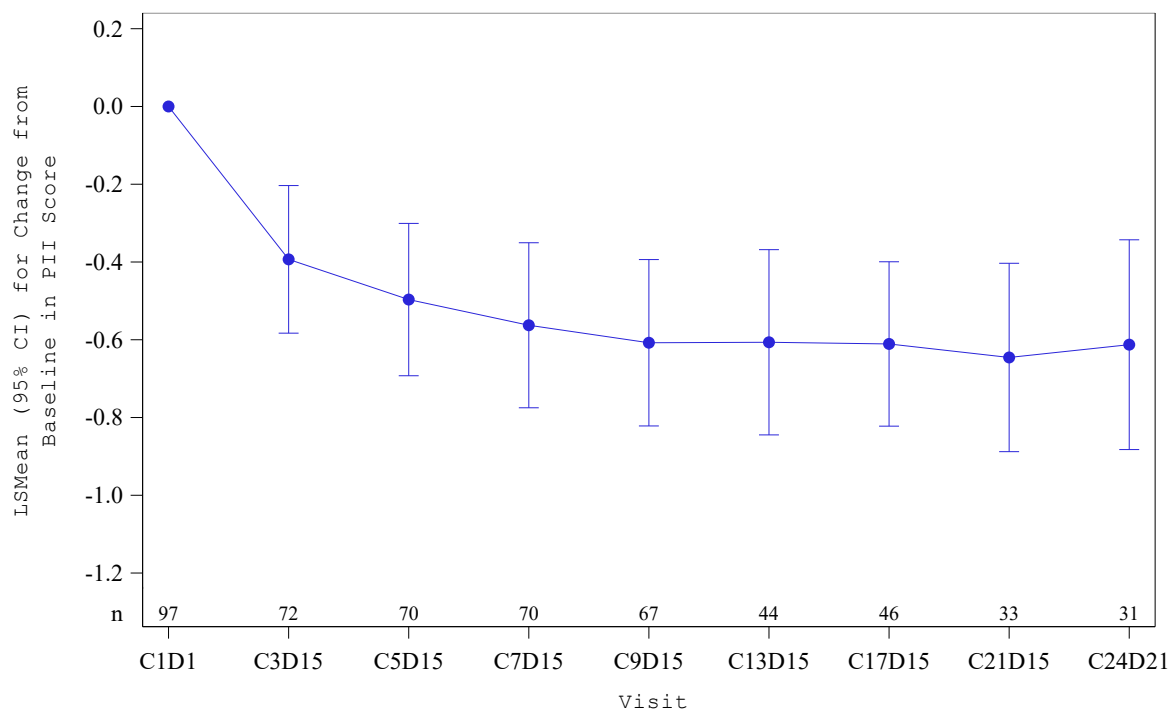


Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt *Pain Interference Index* (PII) mittels MMRM-Analyse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C: Zyklus; D: Tag; CI: Konfidenzintervall; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Unter der Behandlung mit Mirdametinib wurde zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung der mittels PII-Score erhobenen Auswirkungen von Schmerzen auf relevante Aspekte des täglichen Lebens erreicht. Zum Ende der Behandlungsphase betrug die Verringerung des PII-Scores 0,61 Punkte (LS Mean [95%-KI]: -0,61 [-0,88; -0,34], $p < 0,001$).

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt *Pain Interference Index* (PII) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 105	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n* (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a n (%)
Zyklus 3, Tag 15	72 (68,6)	16 (15,2)	2 (1,9)
Zyklus 5, Tag 15	70 (66,7)	15 (14,3)	2 (1,9)
Zyklus 7, Tag 15	70 (66,7)	16 (15,2)	1 (1,0)
Zyklus 9, Tag 15	67 (63,8)	15 (14,3)	1 (1,0)
Zyklus 13, Tag 15	44 (41,9)	10 (9,5)	2 (1,9)
Zyklus 17, Tag 15	46 (43,8)	15 (14,3)	1 (1,0)
Zyklus 21, Tag 15	33 (31,4)	7 (6,7)	2 (1,9)
Zyklus 24, Tag 21	31 (29,5)	9 (8,6)	0
Gesamt	89 (84,8)	33 (31,4)	8 (7,6)
a: Dies entspricht einem Rohwert von $\pm 0,9$ Punkten. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]			

In der Studie ReNeu erreichten insgesamt 31,4 % der Patienten mit vollständig erhobenen Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt Symptomansprechen Schmerz (PII). Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde nur bei 7,6 % der Patienten beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.2.3 Symptomansprechen: Motorik

4.3.2.3.3.2.3.1 PROMIS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunktes PROMIS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Das <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> (PROMIS) besteht aus validierten, domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Erfassung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die PROMIS-Instrumente verwenden eine Likert-Skala mit Antwortmöglichkeiten von 1 bis 5, wobei höhere Werte eine bessere berichtete physische Fähigkeit darstellen. Die Rohwerte der Skalen werden in T-Scores umgerechnet, wobei ein höherer T-Score eine bessere physische Fähigkeit anzeigt.</p> <p>Folgende PROMIS-Instrumente der Itembank körperliche Funktionsfähigkeit wurden in der Studie verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Short Form v2.0 Physical Function 8b</i> mit 8 Items zur patientenberichteten Erfassung der allgemeinen physischen Funktionsfähigkeit im Alltag bei Erwachsenen ab 18 Jahren. – <i>Pediatric Short Form v2.0 Upper Extremity 8a</i> mit 8 Items zur patientenberichteten Erfassung der allgemeinen Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten im Alltag bei Kindern und Jugendlichen. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 7 Tage. – <i>Pediatric Short Form v2.0 Mobility 8a</i> mit 8 Items zur patientenberichteten Erfassung der allgemeinen Mobilität im Alltag bei Kindern und Jugendlichen. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten 7 Tage. – Für die pädiatrischen Fragebögen außerdem die jeweilige Proxy-Version. <p>Die PROMIS-Fragebögen der Itembank körperliche Funktionsfähigkeit sind nach Untersuchungen der REiNS <i>International Collaboration</i> am besten geeignet für die Erhebung der physischen Funktionsfähigkeit bei NF und werden daher für die Anwendung in klinischen Studien bei NF empfohlen [16].</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Alle Erwachsenen füllten den Fragebogen <i>PROMIS Short Form v2.0 Physical Function 8b</i> aus. Bei Kindern wurde je nach Lokalisation der Zielläsion entweder der <i>PROMIS Pediatric Short Form v2.0 Upper Extremity 8a</i> oder der <i>PROMIS Pediatric Short Form v2.0 Mobility 8a</i> erhoben.</p> <p>Der Fragebogen wurde von allen Patienten ab 8 Jahren selbstständig über ein zu Beginn der Studie ausgehändigtes elektronisches Gerät zur Erfassung der PRO ausgefüllt. Für Kinder im Alter von 5 bis 17 Jahren wurde der PROMIS zusätzlich über den jeweiligen validierten Fragebogen zur Proxyberichterstattung durch Eltern oder gesetzlichen Vertreter erhoben. Eine solche Proxyberichterstattung sollte während der gesamten Studie durch dieselbe Person vorgenommen werden.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die PROMIS-Fragebögen wurden zu folgenden Zeitpunkten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu Baseline/Woche 1 bis zu 48 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation - während der Behandlungsphase in den Zyklen 3, 7, 5, 9, 13, 17, 21 mit der Studienvisite jeweils an Tag 15 ± 5 Tage - in Zyklus 24 mit der Studienvisite an Tag 21 ± 5 Tage - bei Abbruch der Behandlung

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> - während der Safety-Follow-Up-Phase mit der Studienvsiste an Tag 30 nach der letzten Dosis der Studienmedikation <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS ab 5 Jahren, bei denen die Zielläsion zu Studienbeginn zu einer signifikanten Beeinträchtigung der physischen Funktionsfähigkeit führte.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline - Responderanalysen: Positive Responder, definiert als Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite - Responderanalysen: Negative Responder, definiert als Patienten mit einer Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PROMIS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Das PROMIS ist ein validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der physischen Funktionsfähigkeit. Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer

bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Während der Studienvsiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden.

Altersspezifische Instrumente wurden während des Screenings festgelegt und während des gesamten Erhebungszeitraums beibehalten. Eine Proxyberichterstattung sollte während der gesamten Studie durch dieselbe Person vorgenommen werden.

Die getroffenen Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotentials gewährleisteten trotz des einarmigen und unverblindeten Studiendesigns die Ergebnissicherheit des Endpunktes PROMIS. Daher wird das Verzerrungspotential dieses Endpunktes insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten für den Endpunkt PROMIS weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set (FAS)</i>	Selbstberichtet		Proxyberichtet	
	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)
PROMIS Short Form v2.0 - Upper Extremity 8a (Pädiatrisch)				
Baseline	3 (100)	2 (66,7)	4 (100)	3 (75)
Zyklus 3, Tag 15	3 (100)	1 (33,3)	4 (100)	2 (50)
Zyklus 5, Tag 15	3 (100)	2 (66,7)	4 (100)	2 (50)
Zyklus 7, Tag 15	2 (66,7)	2 (100)	3 (75)	3 (100)
Zyklus 9, Tag 15	2 (66,7)	2 (100)	3 (75)	2 (66,7)
Zyklus 13, Tag 15	2 (66,7)	2 (100)	3 (75)	2 (66,7)
Zyklus 17, Tag 15	2 (66,7)	2 (100)	3 (75)	2 (66,7)
Zyklus 21, Tag 15	2 (66,7)	2 (100)	3 (75)	3 (100)
Zyklus 24, Tag 21	2 (66,7)	2 (100)	3 (75)	3 (100)
Safety Follow-Up	1 (33,3)	0	1 (25)	0

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set (FAS)</i>	Selbstberichtet		Proxyberichtet	
	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)
PROMIS Short Form v2.0 - Mobility 8a (Pädiatrisch)				
Baseline	7 (100)	5 (71,4)	10 (100)	7 (70)
Zyklus 3, Tag 15	5 (71,4)	3 (60)	8 (80)	4 (50)
Zyklus 5, Tag 15	5 (71,4)	4 (80)	8 (80)	5 (62,5)
Zyklus 7, Tag 15	5 (71,4)	3 (60)	8 (80)	6 (75)
Zyklus 9, Tag 15	5 (71,4)	5 (100)	8 (80)	8 (100)
Zyklus 13, Tag 15	3 (42,9)	3 (100)	6 (60)	6 (100)
Zyklus 17, Tag 15	3 (42,9)	3 (100)	6 (60)	4 (66,7)
Zyklus 21, Tag 15	3 (42,9)	2 (66,7)	5 (50)	3 (60)
Zyklus 24, Tag 21	3 (42,9)	2 (66,7)	5 (50)	3 (60)
Safety Follow-Up	4 (57,1)	1 (25)	5 (50)	1 (20)
PROMIS Short Form v2.0 - Physical Function 8b (Erwachsene)				
Baseline	23 (100)	20 (87)	-	-
Zyklus 3, Tag 15	20 (87)	17 (85)	-	-
Zyklus 5, Tag 15	20 (87)	20 (100)	-	-
Zyklus 7, Tag 15	18 (78,3)	16 (88,9)	-	-
Zyklus 9, Tag 15	18 (78,3)	15 (83,3)	-	-
Zyklus 13, Tag 15	15 (65,2)	14 (93,3)	-	-
Zyklus 17, Tag 15	13 (56,5)	9 (69,2)	-	-
Zyklus 21, Tag 15	12 (52,2)	11 (91,7)	-	-
Zyklus 24, Tag 21	11 (47,8)	10 (90,9)	-	-
Safety Follow-Up	12 (52,2)	3 (25)	-	-
N*: Anzahl der Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Antwort erwartet wurde Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]				

Tabelle 4-74: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PROMIS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS)	Patienten mit Ereignis n (%)	PROMIS-Score MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline	
			MW (SD)	Min; Max
Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten (Pädiatrisch, selbstberichtet, N = 3)				
Baseline	2 (66,7)	33,0 (2,83)	-	-
Zyklus 3, Tag 15	1 (33,3)	35,0 (NE)	0 (NE)	0; 0
Zyklus 5, Tag 15	2 (66,7)	37,0 (7,07)	4,0 (4,24)	1; 7
Zyklus 7, Tag 15	2 (66,7)	36,0 (4,24)	3,0 (1,41)	2; 4
Zyklus 9, Tag 15	2 (66,7)	49,5 (10,61)	16,5 (7,78)	11; 22
Zyklus 13, Tag 15	2 (66,7)	44,5 (6,36)	11,5 (3,54)	9; 14
Zyklus 17, Tag 15	2 (66,7)	33,5 (9,19)	0,5 (6,36)	-4; 5
Zyklus 21, Tag 15	2 (66,7)	44,0 (18,38)	11,0 (15,56)	0; 22
Zyklus 24, Tag 21	2 (66,7)	36,0 (5,66)	3,0 (2,83)	1; 5
Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten (Pädiatrisch, proxyberichtet, N = 4)				
Baseline	3 (75,0)	31,3 (1,53)	-	-
Zyklus 3, Tag 15	2 (50,0)	34,5 (0,71)	3,0 (2,83)	1; 5
Zyklus 5, Tag 15	2 (50,0)	35,0 (4,24)	4,5 (3,54)	2; 7
Zyklus 7, Tag 15	3 (75,0)	36,0 (3,61)	4,7 (2,52)	2; 7
Zyklus 9, Tag 15	2 (50,0)	42,5 (3,54)	12,0 (4,24)	9; 15
Zyklus 13, Tag 15	2 (50,0)	40,0 (2,83)	9,5 (3,54)	7; 12
Zyklus 17, Tag 15	2 (50,0)	40,0 (0)	9,5 (0,71)	9; 10
Zyklus 21, Tag 15	3 (75,0)	36,3 (5,13)	5,0 (6,56)	-1; 12
Zyklus 24, Tag 21	3 (75,0)	41,0 (3,61)	9,7 (2,08)	8; 12
Mobilität (Pädiatrisch, selbstberichtet, N = 7)				
Baseline	5 (71,4)	41,2 (11,03)	-	-
Zyklus 3, Tag 15	3 (42,9)	45,0 (1,73)	3,0 (7,07)	-2; 8
Zyklus 5, Tag 15	4 (57,1)	51,5 (8,70)	8,7 (2,08)	7; 11
Zyklus 7, Tag 15	3 (42,9)	52,3 (6,51)	-2,0 (NE)	-2; -2
Zyklus 9, Tag 15	5 (71,4)	50,2 (8,70)	3,0 (8,54)	-6; 11
Zyklus 13, Tag 15	4 (57,1)	53,8 (10,50)	7,0 (5,66)	3; 11
Zyklus 17, Tag 15	3 (42,9)	51,0 (7,00)	-2,0 (NE)	-2; -2
Zyklus 21, Tag 15	2 (28,6)	44,5 (2,12)	-5,0 (NE)	-5; -5
Zyklus 24, Tag 21	2 (28,6)	44,0 (1,41)	-3,0 (NE)	-3; -3

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS)	Patienten mit Ereignis n (%)	PROMIS-Score MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline	
			MW (SD)	Min; Max
Mobilität (Pädiatrisch, proxyberichtet, N = 10)				
Baseline	7 (70,0)	36,6 (6,00)	-	-
Zyklus 3, Tag 15	4 (40,0)	43,3 (3,69)	7,0 (10,03)	1; 22
Zyklus 5, Tag 15	5 (50,0)	38,0 (4,53)	1,4 (3,36)	-2; 5
Zyklus 7, Tag 15	6 (60,0)	41,2 (8,89)	3,4 (1,82)	1; 5
Zyklus 9, Tag 15	8 (80,0)	41,6 (8,78)	3,0 (3,35)	0; 8
Zyklus 13, Tag 15	7 (70,0)	43,1 (11,17)	2,8 (5,67)	-3; 11
Zyklus 17, Tag 15	5 (50,0)	42,4 (3,51)	3,7 (6,66)	-2; 11
Zyklus 21, Tag 15	3 (30,0)	45,3 (2,52)	6,0 (7,07)	1; 11
Zyklus 24, Tag 21	3 (30,0)	48,0 (7,00)	11,0 (11,31)	3; 19
Physische Funktionsfähigkeit (Erwachsene, N = 23)				
Baseline	20 (87,0)	43,07 (9,513)	-	-
Zyklus 3, Tag 15	17 (73,9)	43,73 (10,508)	1,07 (5,949)	-7,1; 20,6
Zyklus 5, Tag 15	20 (87,0)	44,33 (10,352)	1,23 (4,791)	-5,3; 15,4
Zyklus 7, Tag 15	18 (78,3)	45,69 (10,790)	4,05 (6,530)	-1,6; 20,6
Zyklus 9, Tag 15	15 (65,2)	46,12 (10,016)	3,00 (8,489)	-13,8; 20,6
Zyklus 13, Tag 15	14 (60,9)	45,17 (8,452)	2,42 (9,447)	-10,9; 20,6
Zyklus 17, Tag 15	9 (39,1)	43,43 (8,748)	0,43 (2,666)	-3,9; 4,3
Zyklus 21, Tag 15	11 (47,8)	47,90 (11,247)	1,85 (5,801)	-7,6; 15,4
Zyklus 24, Tag 21	10 (43,5)	45,36 (10,293)	0,01 (6,923)	-9,1; 15,4
NE: Keine Berechnung möglich				
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Quelle: [39]				

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt PROMIS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS)	Selbstberichtet			Proxyberichtet		
	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n* (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a , n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a , n (%)	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n* (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^b , n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^b , n (%)
Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten (Pädiatrisch)						
N	3			4		
Zyklus 3, Tag 15	1 (33,3)	0	0	2 (50,0)	0	0
Zyklus 5, Tag 15	2 (66,7)	0	0	2 (50,0)	1 (25,0)	0
Zyklus 7, Tag 15	2 (66,7)	0	0	3 (75,0)	1 (25,0)	0
Zyklus 9, Tag 15	2 (66,7)	2 (66,7)	0	2 (50,0)	2 (50,0)	0
Zyklus 13, Tag 15	2 (66,7)	2 (66,7)	0	2 (50,0)	2 (50,0)	0
Zyklus 17, Tag 15	2 (66,7)	0	0	2 (50,0)	2 (50,0)	0
Zyklus 21, Tag 15	2 (66,7)	1 (33,3)	0	3 (75,0)	1 (25,0)	0
Zyklus 24, Tag 21	2 (66,7)	0	0	3 (75,0)	3 (75,0)	0
Gesamt	2 (66,7)	2 (66,7)	0	3 (75,0)	3 (75,0)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS)	Selbstberichtet			Proxyberichtet		
	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n* (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a , n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a , n (%)	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n* (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^b , n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^b , n (%)
Mobilität (Pädiatrisch)						
N	7			10		
Zyklus 3, Tag 15	2 (28,6)	1 (14,3)	0	4 (40,0)	1 (10,0)	0
Zyklus 5, Tag 15	3 (42,9)	3 (42,9)	0	5 (50,0)	0	0
Zyklus 7, Tag 15	1 (14,3)	0	0	5 (50,0)	0	0
Zyklus 9, Tag 15	3 (42,9)	1 (14,3)	0	6 (60,0)	1 (10,0)	0
Zyklus 13, Tag 15	2 (28,6)	1 (14,3)	0	5 (50,0)	1 (10,0)	0
Zyklus 17, Tag 15	1 (14,3)	0	0	3 (30,0)	1 (10,0)	0
Zyklus 21, Tag 15	1 (14,3)	0	0	2 (20,0)	1 (10,0)	0
Zyklus 24, Tag 21	1 (14,3)	0	0	2 (20,0)	1 (10,0)	0
Gesamt	3 (42,9)	3 (42,9)	0	6 (60,0)	4 (40,0)	0
Physische Funktionsfähigkeit (Erwachsene)						
N	23			-		
Zyklus 3, Tag 15	15 (65,2)	1 (4,3)	1 (4,3)	-	-	-
Zyklus 5, Tag 15	18 (78,3)	2 (8,7)	0	-	-	-
Zyklus 7, Tag 15	16 (69,6)	4 (17,4)	0	-	-	-
Zyklus 9, Tag 15	14 (60,9)	4 (17,4)	1 (4,3)	-	-	-
Zyklus 13, Tag 15	13 (56,5)	4 (17,4)	3 (13,0)	-	-	-
Zyklus 17, Tag 15	8 (34,8)	0	0	-	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS)	Selbstberichtet			Proxyberichtet		
	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n* (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a , n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^a , n (%)	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n* (%)	Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^b , n (%)	Patienten mit Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ^b , n (%)
Zyklus 21, Tag 15	10 (43,5)	1 (4,3)	1 (4,3)	-	-	-
Zyklus 24, Tag 21	9 (39,1)	1 (4,3)	2 (8,7)	-	-	-
Gesamt	18 (78,3)	4 (17,4)	3 (13,0)	-	-	-
<p>a: Dies entspricht einem Rohwert von ±7,05 Punkten für die Funktionsskala Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten, von ±6,75 Punkten für die Funktionsskala Mobilität sowie von ±5,97 Punkten für die Funktionsskala physische Funktionsfähigkeit.</p> <p>b: Dies entspricht einem Rohwert von ±6,3 Punkten für die Funktionsskala Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten sowie von ±6,3 Punkten für die Funktionsskala Mobilität.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [39]</p>						

Im Endpunkt PROMIS erreichten insgesamt 66,7 % (selbstberichtet) bzw. 75,0 % (proxyberichtet) der pädiatrischen Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung der Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde für diese Funktionsskala bei keinem Patienten beobachtet.

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.2 Muskelkraft

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunktes Muskelkraft – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Die Muskelkraft wurde sowohl mit einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Handdynamometer (Model: MicroFET2) als auch anhand der <i>Medical Research Council</i> (MRC) <i>Muscle Scale</i> erfasst. Die MRC-Skala erlaubt eine standardisierte Einteilung der Muskelkraft in 6 Kraftgrade auf einer Skala von 0 („Keine sichtbare Muskelkontraktion“) bis 5 („Volle Kraftentwicklung“).</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Bei allen Patienten, bei denen die Zielläsion zu einer Beeinträchtigung der Motorik oder Muskelschwäche führte, wurden die betroffenen Muskelgruppen untersucht. Dabei dient die jeweils gegenüberliegende Seite als Vergleich. Bei jeder Untersuchung wird folgendes dokumentiert: betroffene Körperseite, Position während der Untersuchung (sitzend, auf dem Rücken liegend, auf der Seite liegend), untersuchte Muskelgruppe. Für die Verlaufskontrolle wird die jeweilige Ausgangsposition standardisiert. Die Bewertung mittels MRC-Skala wird vor der Dynamometer-Messung durchgeführt. Die Untersuchung sollte von einer Fachkraft für Rehabilitationsmedizin, physikalische Medizin oder Physiotherapie und bei jeder Visite von derselben Person vorgenommen werden.</p> <p>Für jede Visite werden die bestimmten MRC-Scores gemittelt und Messwerte des Handdynamometers summiert.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die Kraftmessungen wurden gemäß Studienprotokoll zu folgenden Zeitpunkten jeweils während der Studienvsiste durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zu Baseline/Woche 1 bis zu 48 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation – während der Behandlungsphase in den Zyklen 5, 9, 13, 17, 21 jeweils an Tag 15 ± 5 Tage – in Zyklus 24 an Tag 21 ± 5 Tage – bei Abbruch der Behandlung sofern die letzte Testung länger als einen Monat zurückliegt <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS, bei denen die Zielläsion zu einer Beeinträchtigung der Motorik oder Muskelschwäche führte.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute und relative Veränderung gegenüber Baseline für die Gesamtpopulation <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute und relative Veränderung gegenüber Baseline für die Kohorten 1 und 2
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Muskelkraft in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	^a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Muskelkraft erfolgte mittels Handdynamometer und anhand der MRC-Skala. Um das Verzerrungspotential zu verringern, wurde für die Verlaufskontrolle die jeweilige Ausgangsposition dokumentiert und standardisiert. Außerdem sollte die Untersuchung bei jeder Visite von derselben Person vorgenommen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-78: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt Muskelkraft in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 38 ^a	n	Absolute Veränderung gegenüber Baseline ^b		Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)	
		MRC-Score ^c MW (SD) Min; Max	Dynamometer ^d (lbs) MW (SD) Min; Max	MRC-Score ^c MW (SD) Min; Max	Dynamometer ^d MW (SD) Min; Max
Baseline	36	4,3 (0,70) 2; 5	122,4 (115,71) 13; 516	-	-
Zyklus 5, Tag 15	29	0,2 (0,42) -1; 1	17,5 (41,51) -33; 156	5,8 (15,06) -14; 67	9,2 (30,26) -76; 103
Zyklus 9, Tag 15	26	0,2 (0,51) -2; 1	41,6 (84,68) -17; 368	5,1 (12,62) -36; 33	27,8 (32,94) -30; 101
Zyklus 13, Tag 15	23	0,3 (0,42) 0; 1	51,1 (108,29) -31; 468	7,3 (11,80) -8; 39	32,2 (43,19) -30; 127
Zyklus 17, Tag 15	15	0,2 (0,33) 0; 1	45,0 (120,78) -15; 468	5,6 (9,58) -6; 29	32,0 (46,26) -36; 135
Zyklus 21, Tag 15	15	0,3 (0,40) 0; 1	49,1 (123,65) -37; 466	7,4 (11,26) -6; 29	22,2 (35,97) -27; 90
Zyklus 24, Tag 21	19	0,2 (0,47) 0; 1	41,3 (105,35) -14; 456	7,3 (14,82) -9; 50	25,2 (35,96) -23; 101
n: Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten. Berücksichtigt wurden nur Patienten mit gegenüber Baseline identischer Untersuchungsdurchführung zur jeweiligen Visite. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]					

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.2.4 Allgemeiner Gesundheitszustand

4.3.2.3.3.2.4.1 Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunktes *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Der <i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS) ist ein validierter, generischer Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung der allgemeinen Krankheitsschwere in den vorangegangenen 7 Tagen. Er besteht aus einem Item mit einer 4-stufigen Skala, auf der die Patienten die zutreffende Schwere ihrer tumorbedingten Symptome auswählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 0 („keine“) – 1 („leicht“) – 2 („mäßig“) – 3 („schwer“) <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Der Fragebogen wurde von allen Patienten ab 6 Jahren selbstständig über ein zu Beginn der Studie ausgehändigtes elektronisches Gerät zur Erfassung der PRO ausgefüllt.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Der PGIS wurde zu folgenden Zeitpunkten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zu Baseline/Woche 1 bis zu 48 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation – während der Behandlungsphase in den Zyklen 3, 7, 5, 9, 13, 17, 21 mit der Studienvisite jeweils an Tag 15 ± 5 Tage – in Zyklus 24 mit der Studienvisite an Tag 21 ± 5 Tage – bei Abbruch der Behandlung – während der Safety-Follow-Up-Phase mit der Studienvisite an Tag 30 nach der letzten Dosis der Studienmedikation <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS ab 6 Jahren.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> – Responderanalyse: Positive Responder in der Gesamtpopulation, d. h. mit einer klinisch relevanten Verbesserung, definiert als Veränderung des Skalenwertes von jedem Ausgangswert auf den Wert 0 („keine“) – Responderanalyse: Negative Responder in der Gesamtpopulation, d. h. mit einer klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als Veränderung des Skalenwertes von jedem Ausgangswert auf den Wert 2 („mäßig“) oder 3 („schwer“). <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Responderanalyse: Positive Responder in den Kohorten 1 und 2, d. h. mit einer klinisch relevanten Verbesserung, definiert als Veränderung des Skalenwertes von jedem Ausgangswert auf den Wert 0 („keine“) – Responderanalyse: Negative Responder in den Kohorten 1 und 2, d. h. mit einer klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als Veränderung des Skalenwertes von jedem Ausgangswert auf den Wert 2 („mäßig“) oder 3 („schwer“).
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Die Studie ReNeu ist eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Der PGIS ist ein validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der allgemeinen Krankheitsschwere. Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen

Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Während der Studienvsiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden.

Die getroffenen Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotentials gewährleisteten trotz des einarmigen und unverblindeten Studiendesigns die Ergebnissicherheit des Endpunktes PGIS. Daher wird das Verzerrungspotential dieses Endpunktes insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

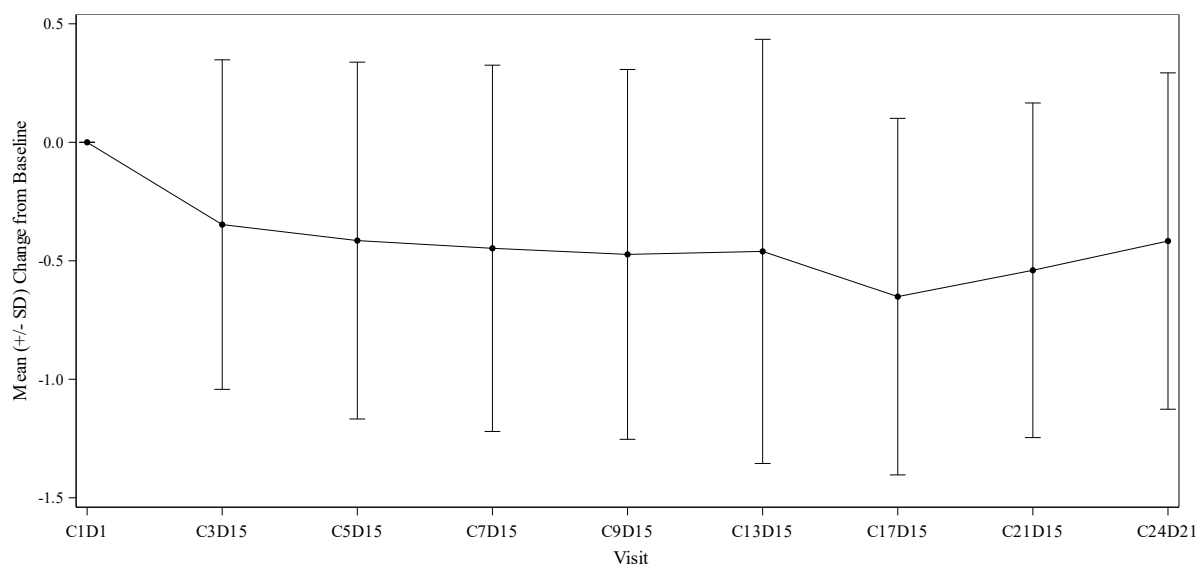
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten für den Endpunkt *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 105	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)
Baseline	105 (100)	103 (98,1)
Zyklus 3, Tag 15	96 (91,4)	72 (75,0)
Zyklus 5, Tag 15	95 (90,5)	83 (87,4)
Zyklus 7, Tag 15	87 (82,9)	75 (86,2)
Zyklus 9, Tag 15	85 (81,0)	74 (87,1)
Zyklus 13, Tag 15	70 (66,7)	62 (88,6)
Zyklus 17, Tag 15	67 (63,8)	43 (64,2)
Zyklus 21, Tag 15	62 (59,0)	51 (82,3)
Zyklus 24, Tag 21	61 (58,1)	48 (78,7)
Safety Follow-Up	44 (41,9)	11 (25,0)
N: Anzahl an Patienten, die die erforderlichen Kriterien für den Fragebogen erfüllten N*: Anzahl der Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Antwort erwartet wurde. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]		

Tabelle 4-82: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 105	Patienten mit Ereignis n (%)	PGIS-Score MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline	
			MW (SD)	Min; Max
Baseline	103 (98,1)	1,3 (0,90)	-	-
Zyklus 3, Tag 15	73 (69,5)	0,9 (0,87)	-0,3 (0,70)	-2; 1
Zyklus 5, Tag 15	83 (79,0)	0,8 (0,85)	-0,4 (0,75)	-2; 2
Zyklus 7, Tag 15	77 (73,3)	0,8 (0,90)	-0,4 (0,77)	-3; 1
Zyklus 9, Tag 15	76 (72,4)	0,8 (0,88)	-0,5 (0,78)	-2; 2
Zyklus 13, Tag 15	64 (61,0)	0,7 (0,80)	-0,5 (0,89)	-3; 2
Zyklus 17, Tag 15	44 (41,9)	0,5 (0,66)	-0,7 (0,75)	-3; 1
Zyklus 21, Tag 15	51 (48,6)	0,7 (0,72)	-0,5 (0,71)	-2; 2
Zyklus 24, Tag 21	48 (45,7)	0,7 (0,74)	-0,4 (0,71)	-2; 1
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]				

Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C: Zyklus; D: Tag; SD: Standardabweichung; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 105	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n* (%)	Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung ^a , n (%)	Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung ^b , n (%)
Zyklus 3, Tag 15	73 (69,5)	15 (14,3)	3 (2,9)
Zyklus 5, Tag 15	83 (79,0)	18 (17,1)	3 (2,9)
Zyklus 7, Tag 15	77 (73,3)	20 (19,0)	3 (2,9)
Zyklus 9, Tag 15	76 (72,4)	22 (21,0)	2 (1,9)
Zyklus 13, Tag 15	64 (61,0)	20 (19,0)	3 (2,9)
Zyklus 17, Tag 15	44 (41,9)	17 (16,2)	0
Zyklus 21, Tag 15	51 (48,6)	11 (10,5)	1 (1,0)
Zyklus 24, Tag 21	48 (45,7)	12 (11,4)	0
Gesamt	96 (91,4)	41 (39,0)	9 (8,6)
a: definiert als Veränderung des Skalenwertes auf den Wert 0 („keine“) b: definiert als Veränderung des Skalenwertes auf den Wert 2 („mäßig“) oder 3 („schwer“) Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]			

In der Studie ReNeu erreichten im Verlauf der Behandlungsphase insgesamt 39,0 % der Patienten mit vollständig erhobenen Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt *Patient Global Impression of Severity* (PGIS). Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde nur bei 8,6 % der Patienten beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.2.4.2 Patient Global Impression of Change (PGIC)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunktes *Patient Global Impression of Change* (PGIC) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Der <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) ist ein validierter, generischer Fragebogen, um die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes während der Behandlung mit der Studienmedikation zu erfassen. Patienten bewerten auf einer 7-stufigen Skala wie sich ihr allgemeiner Gesundheitszustand seit Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation verbessert hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 („sehr viel besser“) – 2 („mäßig besser“) – 3 („ein wenig besser“) – 4 („keine Veränderung“) – 5 („ein wenig schlechter“) – 6 („mäßig schlechter“) – 7 („sehr viel schlechter“) <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Der Fragebogen wurde von allen Patienten ab 6 Jahren selbstständig über ein zu Beginn der Studie ausgehändigtes elektronisches Gerät zur Erfassung der PRO ausgefüllt.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Der PGIC wurde zu folgenden Zeitpunkten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> – während der Behandlungsphase in den Zyklen 3, 7, 5, 9, 13, 17, 21 mit der Studienvisite jeweils an Tag 15 ± 5 Tage – in Zyklus 24 mit der Studienvisite an Tag 21 ± 5 Tage – bei Abbruch der Behandlung – während der Safety-Follow-Up-Phase mit der Studienvisite an Tag 30 nach der letzten Dosis der Studienmedikation <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS ab 6 Jahren.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Responderanalyse: Positive Responder in der Gesamtpopulation, d. h. mit einer klinisch relevanten Verbesserung, definiert als Veränderung der Skalenwerte auf „sehr viel besser“ oder „mäßig besser“. – Responderanalyse: Negative Responder in der Gesamtpopulation, d. h. mit einer klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als Veränderung der Skalenwerte auf „mäßig schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Responderanalyse: Positive Responder in den Kohorten 1 und 2, d. h. mit einer klinisch relevanten Verbesserung, definiert als Veränderung der Skalenwerte auf „sehr viel besser“ oder „mäßig besser“.

Studie	Operationalisierung
	– Responderanalyse: Negative Responder in den Kohorten 1 und 2, d. h. mit einer klinisch relevanten Verschlechterung, definiert als Veränderung der Skalenwerte auf „mäßig schlechter“ oder „sehr viel schlechter“.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Patient Global Impression of Change* (PGIC) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Der PGIC ist ein validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Während der Studienvisiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden.

Die getroffenen Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotentials gewährleisteten trotz des einarmigen und unverblindeten Studiendesigns die Ergebnissicherheit des Endpunktes

PGIC. Daher wird das Verzerrungspotential dieses Endpunktes insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-86: Rücklaufquoten für den Endpunkt *Patient Global Impression of Change* (PGIC) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 105	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)
Zyklus 3, Tag 15	96 (91,4)	72 (75,0)
Zyklus 5, Tag 15	95 (90,5)	83 (87,4)
Zyklus 7, Tag 15	87 (82,9)	75 (86,2)
Zyklus 9, Tag 15	85 (81,0)	74 (87,1)
Zyklus 13, Tag 15	70 (66,7)	62 (88,6)
Zyklus 17, Tag 15	67 (63,8)	42 (62,7)
Zyklus 21, Tag 15	62 (59,0)	51 (82,3)
Zyklus 24, Tag 21	61 (58,1)	48 (78,7)
Safety Follow-Up	44 (41,9)	11 (25,0)
N: Anzahl an Patienten, die die erforderlichen Kriterien für den Fragebogen erfüllten N*: Anzahl der Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Antwort erwartet wurde Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]		

Tabelle 4-87: Absolute Werte für den Endpunkt *Patient Global Impression of Change* (PGIC) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 105	Patienten mit Ereignis n (%)	PGIC-Score MW (SD)	Min; Max
Zyklus 3, Tag 15	73 (69,5)	3,0 (1,17)	1; 6
Zyklus 5, Tag 15	83 (79,0)	2,9 (1,15)	1; 6
Zyklus 7, Tag 15	77 (73,3)	2,9 (1,19)	1; 6
Zyklus 9, Tag 15	76 (72,4)	2,7 (1,23)	1; 6
Zyklus 13, Tag 15	64 (61,0)	2,6 (1,23)	1; 5
Zyklus 17, Tag 15	43 (41,0)	2,3 (1,24)	1; 5
Zyklus 21, Tag 15	51 (48,6)	2,4 (1,11)	1; 5
Zyklus 24, Tag 21	48 (45,7)	2,3 (1,33)	1; 5

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [39]

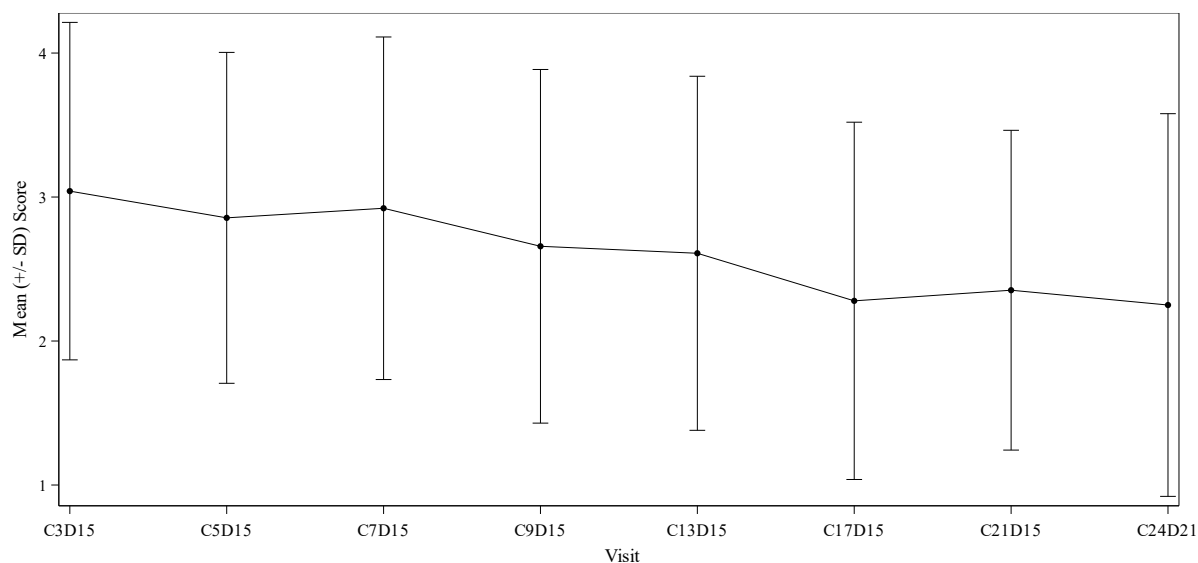


Abbildung 4-14: Mittelwerte für den Endpunkt *Patient Global Impression of Change* (PGIC) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1 („sehr viel besser“); 2 („mäßig besser“); 3 („ein wenig besser“); 4 („keine Veränderung“)

C: Zyklus; D: Tag; SD: Standardabweichung; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt *Patient Global Impression of Change* (PGIC) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 105	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n* (%)	Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung^a, n (%)	Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung^b, n (%)
Zyklus 3, Tag 15	73 (69,5)	21 (20,0)	1 (1,0)
Zyklus 5, Tag 15	83 (79,0)	30 (28,6)	1 (1,0)
Zyklus 7, Tag 15	77 (73,3)	28 (26,7)	1 (1,0)
Zyklus 9, Tag 15	76 (72,4)	37 (35,2)	1 (1,0)
Zyklus 13, Tag 15	64 (61,0)	29 (27,6)	0
Zyklus 17, Tag 15	43 (41,0)	26 (24,8)	0
Zyklus 21, Tag 15	51 (48,6)	29 (27,6)	0
Zyklus 24, Tag 21	48 (45,7)	32 (30,5)	0
Gesamt	96 (91,4)	64 (61,0)	3 (2,9)
a: definiert als Veränderung der Skalenwerte auf „sehr viel besser“ oder „mäßig besser“ b: definiert als Veränderung der Skalenwerte auf „mäßig schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]			

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.2.4.3 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test, 6MWT)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunktes 6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test, 6MWT) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Der 6-Minuten-Gehtest ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung. Dabei wird die Strecke gemessen, die eine Person innerhalb von 6 Minuten gehend zurücklegen kann.</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Der 6-Minuten-Gehtest muss immer nach der Bestimmung der Hand- und Muskelkraft sowie der Bewegungsumfang durchgeführt werden. Die Untersuchung sollte von einer Fachkraft für Rehabilitationsmedizin, physikalische Medizin oder Physiotherapie vorgenommen werden. Vor Beginn des Tests werden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Erfasst wird die Gehstrecke in Metern, die der Patient innerhalb von 6 Minuten gehend zurücklegen kann. Nach Durchführung des Tests folgt eine 5-minütige Erholungszeit, bevor die Vitalparameter erneut erhoben werden.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Der 6-Minuten-Gehtest wird gemäß Studienprotokoll zu folgenden Zeitpunkten jeweils während der Studiervisite durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – in der Screening-Phase, bis 45 Tage vor Tag 1 – zu Baseline/Woche 1 bis zu 48 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation – während der Behandlungsphase in den Zyklen 5, 9, 13, 17, 21 jeweils an Tag 15 ± 5 Tage – in Zyklus 24 an Tag 21 ± 5 Tage – bei Abbruch der Behandlung, sofern die letzte Testung länger als einen Monat zurückliegt <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS, bei denen die Zielläsion zu einer Beeinträchtigung der Atemwege oder der unteren Extremitäten führte.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline für die Gesamtpopulation <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline für die Kohorten 1 und 2
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 6MWT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	^a	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Der 6MWT ist ein validiertes Instrument zur objektiven Erhebung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels der zurückgelegten Gehstrecke. Der Untersuchungsablauf erfolgt im Rahmen der Studie nach einer standardisierten Vorgehensweise. Daher ist trotz des einarmigen und unverblindeten Studiendesigns die Ergebnissicherheit des Endpunktes 6MWT gewährleistet. Das Verzerrungspotential dieses Endpunktes wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-91: Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt 6-Minuten-Gehtest (*6-Minute Walk Test*, 6MWT) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 27	Patienten mit Ereignis n (%)	6MWD (Meter) MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline (Meter)	
			MW (SD)	Min; Max
Baseline	27 (100)	413,0 (105,52)	-	-
Zyklus 5, Tag 15	20 (74,1)	415,0 (100,81)	1,1 (93,92)	-134; 336
Zyklus 9, Tag 15	19 (70,4)	431,6 (77,75)	-3,0 (63,49)	-100; 119
Zyklus 13, Tag 15	16 (59,3)	430,1 (68,30)	-1,2 (65,00)	-161; 79
Zyklus 17, Tag 15	11 (40,7)	463,0 (73,49)	10,9 (67,40)	-91; 148
Zyklus 21, Tag 15	10 (37,0)	451,5 (82,98)	-3,1 (60,38)	-88; 97
Zyklus 24, Tag 21	13 (48,1)	426,1 (80,57)	-16,5 (66,88)	-139; 115
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]				

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.3 Lebensqualität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Operationalisierung des Endpunktes *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Das <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL) ist ein standardisiertes, validiertes Instrument für die patientenberichtete Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen, jungen Erwachsenen und Erwachsenen. Die PedsQL 4,0 <i>Generic Core Scales</i> sind multidimensionale Likert-Skalen, die sowohl für die Selbsteinschätzung als auch für eine Proxybefragung durch Angehörige entwickelt und validiert wurden. Der Fragebogen besteht aus 23 Items, die in eine Gesamtskala sowie 4 Funktionsskalen unterteilt werden: körperliche, emotionale, soziale und schulische/berufliche Funktionsskala. Die Antwortmöglichkeiten bestehen aus einer Skala von 0 bis 4, wobei ein höherer Wert ein besseres Ergebnis darstellt. Für die Auswertung des PedsQL werden die Skalenwerte wie folgt umgewandelt: 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0, wobei höhere Punktzahlen bessere Ergebnisse anzeigen.</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Der Endpunkt PedsQL wurde entweder über den patientenberichteten Fragebogen oder, wo dies erforderlich war, über eine Proxyberichterstattung durch Eltern oder gesetzliche Vertreter mithilfe des altersangepassten Fragebogens erhoben. Für Kinder im Alter zwischen 2 und 4 Jahren wurde der Endpunkt grundsätzlich über eine Proxybefragung erhoben. Eine solche Proxyberichterstattung sollte während der gesamten Studie durch dieselbe Person vorgenommen werden. Waren Patienten älter als 18 Jahre und nach Ansicht des Prüfpersonals wegen kognitiven Beeinträchtigungen nicht in der Lage den Fragebogen selbstständig auszufüllen, so konnte auch hier auf eine Proxyberichterstattung zurückgegriffen werden. Der PedsQL wurde in der Papierversion und zu Beginn einer Visite als erster Fragebogen ausgefüllt.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Der PedsQL wurde zu folgenden Zeiten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zu Baseline/Woche 1 bis zu 48 Stunden vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation – während der Behandlungsphase in den Zyklen 3, 7, 5, 9, 13, 17, 21 jeweils an Tag 15 ± 5 Tage – in Zyklus 24 an Tag 21 ± 5 Tage – während der LTFU-Phase zu Zyklus 28 und danach alle 4 Zyklen jeweils an Tag 15 ± 5 Tage – bei Abbruch der Behandlung – während der Safety-Follow-Up-Phase an Tag 30 nach der letzten Dosis der Studienmedikation <p>Der PedsQL wurde jeweils im Rahmen der Studienvisiten erhoben und erfasste die Lebensqualität der vergangenen 7 Tage.</p> <p>Analysepopulation</p> <p>Die Analysepopulation umfasste alle Patienten des FAS.</p>

<p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung gegenüber Baseline für die Gesamtpopulation – MMRM-Analysen: Veränderung gegenüber Baseline für die Gesamtpopulation – Responderanalyse: Positive Responder in der Gesamtpopulation, definiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite, zum Ende der Behandlungsphase (Zyklus 24) – Responderanalyse: Positive Responder in der Gesamtpopulation, definiert als Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite, zum Ende der Behandlungsphase (Zyklus 24) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Veränderung gegenüber Baseline für die Kohorten 1 und 2 – MMRM-Analysen: Veränderung gegenüber Baseline für die Kohorten 1 und 2 – Responderanalyse: Positive Responder, definiert als Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für alle Erhebungszeitpunkte in den Kohorten 1 und 2 sowie der Gesamtpopulation – Responderanalyse: Negative Responder, definiert als Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für alle Erhebungszeitpunkte in den Kohorten 1 und 2 sowie der Gesamtpopulation <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Beim PedsQL handelt es sich um ein validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der gesundheitsbedingten Lebensqualität. Der PedsQL wurde in der Papierversion und zu Beginn einer Visite als erster Fragebogen ausgefüllt. Während der Studienvisiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden.

Altersspezifische Instrumente wurden während des Screenings festgelegt und während des gesamten Erhebungszeitraums beibehalten. Eine Proxyberichterstattung sollte während der gesamten Studie durch dieselbe Person vorgenommen werden.

Die getroffenen Maßnahmen zur Verminderung des Verzerrungspotentials gewährleisteten trotz des einarmigen und unverblindeten Studiendesigns die Ergebnissicherheit des Endpunktes PedsQL. Daher wird das Verzerrungspotential dieses Endpunktes insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-94: Rücklaufquoten für den Endpunkt *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 108	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)
Körperliche Funktionsskala		
Baseline	108 (100)	105 (97,2)
Zyklus 3, Tag 15	99 (91,7)	94 (94,9)
Zyklus 5, Tag 15	98 (90,7)	94 (95,9)
Zyklus 7, Tag 15	91 (84,3)	85 (93,4)
Zyklus 9, Tag 15	89 (82,4)	79 (88,8)
Zyklus 13, Tag 15	74 (68,5)	72 (97,3)
Zyklus 17, Tag 15	70 (64,8)	65 (92,9)
Zyklus 21, Tag 15	65 (60,2)	61 (93,8)
Zyklus 24, Tag 21	64 (59,3)	63 (98,4)
Zyklus 28, Tag 15	55 (50,9)	44 (80,0)
Zyklus 32, Tag 15	47 (43,5)	45 (95,7)
Zyklus 36, Tag 15	40 (37,0)	40 (100)
Zyklus 40, Tag 15	22 (20,4)	18 (81,8)

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 108	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	18 (100)
Zyklus 48, Tag 15	11 (10,2)	10 (90,9)
Zyklus 52, Tag 15	6 (5,6)	5 (83,3)
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	1 (100)
Safety Follow-Up	73 (67,6)	34 (46,6)
Long Term Follow-Up	16 (14,8)	10 (62,5)
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	108 (100)	105 (97,2)
Zyklus 3, Tag 15	99 (91,7)	94 (94,9)
Zyklus 5, Tag 15	98 (90,7)	94 (95,9)
Zyklus 7, Tag 15	91 (84,3)	85 (93,4)
Zyklus 9, Tag 15	89 (82,4)	79 (88,8)
Zyklus 13, Tag 15	74 (68,5)	72 (97,3)
Zyklus 17, Tag 15	70 (64,8)	65 (92,9)
Zyklus 21, Tag 15	65 (60,2)	61 (93,8)
Zyklus 24, Tag 21	64 (59,3)	63 (98,4)
Zyklus 28, Tag 15	55 (50,9)	44 (80,0)
Zyklus 32, Tag 15	47 (43,5)	45 (95,7)
Zyklus 36, Tag 15	40 (37,0)	40 (100)
Zyklus 40, Tag 15	22 (20,4)	18 (81,8)
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	18 (100)
Zyklus 48, Tag 15	11 (10,2)	10 (90,9)
Zyklus 52, Tag 15	6 (5,6)	5 (83,3)
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	1 (100)
Safety Follow-Up	73 (67,6)	34 (46,6)
Long Term Follow-Up	16 (14,8)	10 (62,5)
Soziale Funktionsskala		
Baseline	108 (100)	105 (97,2)
Zyklus 3, Tag 15	99 (91,7)	94 (94,9)
Zyklus 5, Tag 15	98 (90,7)	94 (95,9)
Zyklus 7, Tag 15	91 (84,3)	85 (93,4)
Zyklus 9, Tag 15	89 (82,4)	79 (88,8)
Zyklus 13, Tag 15	74 (68,5)	72 (97,3)
Zyklus 17, Tag 15	70 (64,8)	65 (92,9)

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 108	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)
Zyklus 21, Tag 15	65 (60,2)	61 (93,8)
Zyklus 24, Tag 21	64 (59,3)	63 (98,4)
Zyklus 28, Tag 15	55 (50,9)	44 (80,0)
Zyklus 32, Tag 15	47 (43,5)	44 (93,6)
Zyklus 36, Tag 15	40 (37,0)	40 (100)
Zyklus 40, Tag 15	22 (20,4)	18 (81,8)
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	18 (100)
Zyklus 48, Tag 15	11 (10,2)	10 (90,9)
Zyklus 52, Tag 15	6 (5,6)	5 (83,3)
Zyklus 56, Tag 21	1 (0,9)	1 (100)
Safety Follow-Up	73 (67,6)	34 (46,6)
Long Term Follow-Up	16 (14,8)	10 (62,5)
Schulische/berufliche Funktionsskala		
Baseline	108 (100)	105 (97,2)
Zyklus 3, Tag 15	99 (91,7)	94 (94,9)
Zyklus 5, Tag 15	98 (90,7)	93 (94,9)
Zyklus 7, Tag 15	91 (84,3)	84 (92,3)
Zyklus 9, Tag 15	89 (82,4)	79 (88,8)
Zyklus 13, Tag 15	74 (68,5)	72 (97,3)
Zyklus 17, Tag 15	70 (64,8)	65 (92,9)
Zyklus 21, Tag 15	65 (60,2)	61 (93,8)
Zyklus 24, Tag 21	64 (59,3)	63 (98,4)
Zyklus 28, Tag 15	55 (50,9)	44 (80,0)
Zyklus 32, Tag 15	47 (43,5)	44 (93,6)
Zyklus 36, Tag 15	40 (37,0)	38 (95,0)
Zyklus 40, Tag 15	22 (20,4)	18 (81,8)
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	17 (94,4)
Zyklus 48, Tag 15	11 (10,2)	9 (81,8)
Zyklus 52, Tag 15	6 (5,6)	4 (66,7)
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	1 (100)
Safety Follow-Up	73 (67,6)	34 (46,6)
Long Term Follow-Up	16 (14,8)	10 (62,5)

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set (FAS)</i> N = 108	Erwartete Antworten, N* (%)	Erhaltene Antworten, n (%)
Gesamtscore		
Baseline	108 (100)	105 (97,2)
Zyklus 3, Tag 15	99 (91,7)	94 (94,9)
Zyklus 5, Tag 15	98 (90,7)	94 (95,9)
Zyklus 7, Tag 15	91 (84,3)	85 (93,4)
Zyklus 9, Tag 15	89 (82,4)	79 (88,8)
Zyklus 13, Tag 15	74 (68,5)	72 (97,3)
Zyklus 17, Tag 15	70 (64,8)	65 (92,9)
Zyklus 21, Tag 15	65 (60,2)	61 (93,8)
Zyklus 24, Tag 21	64 (59,3)	63 (98,4)
Zyklus 28, Tag 15	55 (50,9)	44 (80,0)
Zyklus 32, Tag 15	47 (43,5)	45 (95,7)
Zyklus 36, Tag 15	40 (37,0)	40 (100)
Zyklus 40, Tag 15	22 (20,4)	18 (81,8)
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	18 (100)
Zyklus 48, Tag 15	11 (10,2)	10 (90,9)
Zyklus 52, Tag 15	6 (5,6)	5 (83,3)
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	1 (100)
Safety Follow-Up	73 (67,6)	34 (46,6)
Long Term Follow-Up	16 (14,8)	10 (62,5)
N*: Anzahl der Patienten, für die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Antwort erwartet wurde Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]		

Tabelle 4-95: Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 108	Patienten mit Ereignis n (%)	PedsQL-Score MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline		
			LS Mean (SE)	[95-%-KI]	p-Wert
Körperliche Funktionsskala					
Baseline	105 (97,2)	67,14 (25,605)	-	-	-
Zyklus 3, Tag 15	96 (88,9)	69,69 (25,630)	2,42 (1,576)	[-0,68; 5,51]	0,125
Zyklus 5, Tag 15	93 (86,1)	73,11 (25,689)	4,62 (1,541)	[1,60; 7,65]	0,003
Zyklus 7, Tag 15	85 (78,7)	71,07 (25,963)	2,87 (1,708)	[-0,49; 6,22]	0,094
Zyklus 9, Tag 15	86 (79,6)	71,77 (25,543)	3,10 (1,849)	[-0,54; 6,73]	0,095
Zyklus 13, Tag 15	72 (66,7)	76,77 (21,583)	5,88 (1,990)	[1,97; 9,79]	0,003
Zyklus 17, Tag 15	66 (61,1)	74,29 (21,939)	2,63 (1,784)	[-0,88; 6,13]	0,142
Zyklus 21, Tag 15	60 (55,6)	74,64 (22,726)	2,62 (2,325)	[-1,94; 7,19]	0,260
Zyklus 24, Tag 21	61 (56,5)	73,87 (25,078)	2,34 (2,321)	[-2,22; 6,89]	0,314
Zyklus 28, Tag 15	42 (38,9)	75,82 (21,463)	5,02 (2,378)	[0,35; 9,69]	0,035
Zyklus 32, Tag 15	43 (39,8)	70,53 (22,831)	0,51 (2,487)	[-4,37; 5,40]	0,837
Zyklus 36, Tag 15	38 (35,2)	72,53 (22,527)	2,93 (2,648)	[-2,27; 8,13]	0,269
Zyklus 40, Tag 15	18 (16,7)	67,88 (26,031)	2,59 (3,374)	[-4,03; 9,22]	0,443
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	67,16 (25,992)	-1,64 (3,473)	[-8,46; 5,18]	0,637
Zyklus 48, Tag 15	10 (9,3)	64,69 (29,903)	-1,38 (2,905)	[-7,09; 4,32]	0,634
Zyklus 52, Tag 15	5 (4,6)	66,88 (36,817)	0,28 (3,095)	[-5,80; 6,35]	0,929
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	46,88 (-)	NA	[NA; NA]	NA
Emotionale Funktionsskala					
Baseline	105 (97,2)	71,43 (21,670)	-	-	-
Zyklus 3, Tag 15	96 (88,9)	75,26 (21,684)	3,61 (1,693)	[0,28; 6,93]	0,033
Zyklus 5, Tag 15	93 (86,1)	74,74 (21,080)	2,38 (1,911)	[-1,38; 6,13]	0,214
Zyklus 7, Tag 15	85 (78,7)	75,47 (21,762)	2,67 (1,915)	[-1,09; 6,43]	0,164
Zyklus 9, Tag 15	86 (79,6)	75,35 (21,404)	2,65 (2,042)	[-1,36; 6,66]	0,194
Zyklus 13, Tag 15	72 (66,7)	77,00 (20,947)	3,58 (2,044)	[-0,43; 7,60]	0,080
Zyklus 17, Tag 15	66 (61,1)	76,82 (22,251)	2,84 (2,224)	[-1,53; 7,21]	0,202
Zyklus 21, Tag 15	60 (55,6)	78,63 (20,979)	3,48 (2,404)	[-1,24; 8,20]	0,148
Zyklus 24, Tag 21	61 (56,5)	76,64 (21,539)	2,35 (2,537)	[-2,63; 7,33]	0,355
Zyklus 28, Tag 15	42 (38,9)	77,02 (19,787)	5,93 (2,536)	[0,95; 10,91]	0,020
Zyklus 32, Tag 15	43 (39,8)	72,91 (23,228)	2,02 (3,240)	[-4,34; 8,38]	0,533
Zyklus 36, Tag 15	38 (35,2)	77,89 (20,554)	6,85 (2,747)	[1,46; 12,25]	0,013

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 108	Patienten mit Ereignis n (%)	PedsQL-Score MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline		
			LS Mean (SE)	[95%-KI]	p-Wert
Zyklus 40, Tag 15	18 (16,7)	72,22 (22,243)	6,76 (3,238)	[0,40; 13,11]	0,037
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	78,06 (19,639)	5,40 (2,929)	[-0,36; 11,15]	0,066
Zyklus 48, Tag 15	10 (9,3)	74,50 (20,200)	3,85 (4,465)	[-4,92; 12,62]	0,389
Zyklus 52, Tag 15	5 (4,6)	72,00 (25,642)	-3,06 (5,176)	[-13,22; 7,10]	0,555
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	70,00 (-)	NA	[NA; NA]	NA
Soziale Funktionsskala					
Baseline	105 (97,2)	80,57 (20,608)	-	-	-
Zyklus 3, Tag 15	96 (88,9)	81,30 (20,689)	1,62 (1,626)	[-1,57; 4,81]	0,320
Zyklus 5, Tag 15	93 (86,1)	83,01 (18,418)	2,17 (1,685)	[-1,14; 5,48]	0,198
Zyklus 7, Tag 15	85 (78,7)	81,84 (19,712)	1,11 (1,857)	[-2,54; 4,75]	0,551
Zyklus 9, Tag 15	86 (79,6)	83,28 (19,374)	2,46 (1,999)	[-1,47; 6,38]	0,220
Zyklus 13, Tag 15	72 (66,7)	82,66 (18,758)	1,43 (1,773)	[-2,05; 4,91]	0,420
Zyklus 17, Tag 15	66 (61,1)	82,35 (18,877)	0,96 (1,770)	[-2,52; 4,43]	0,589
Zyklus 21, Tag 15	60 (55,6)	81,42 (17,829)	0,17 (1,753)	[-3,27; 3,61]	0,922
Zyklus 24, Tag 21	61 (56,5)	80,25 (23,281)	0,17 (2,424)	[-4,59; 4,93]	0,945
Zyklus 28, Tag 15	42 (38,9)	80,83 (16,451)	1,37 (1,800)	[-2,16; 4,91]	0,445
Zyklus 32, Tag 15	42 (38,9)	72,62 (25,572)	-3,42 (3,088)	[-9,49; 2,64]	0,268
Zyklus 36, Tag 15	38 (35,2)	76,09 (24,554)	-2,33 (2,762)	[-7,76; 3,09]	0,399
Zyklus 40, Tag 15	18 (16,7)	72,22 (22,895)	-2,32 (3,592)	[-9,38; 4,73]	0,518
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	76,11 (23,549)	-5,30 (4,067)	[-13,28; 2,69]	0,193
Zyklus 48, Tag 15	10 (9,3)	72,00 (23,711)	-4,21 (3,249)	[-10,59; 2,17]	0,195
Zyklus 52, Tag 15	5 (4,6)	74,00 (24,083)	-3,89 (2,490)	[-8,78; 1,00]	0,119
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	85,00 (-)	NA	[NA; NA]	NA
Schulische/berufliche Funktionsskala					
Baseline	105 (97,2)	68,16 (24,167)	-	-	-
Zyklus 3, Tag 15	96 (88,9)	68,49 (23,375)	-0,47 (1,926)	[-4,25; 3,31]	0,806
Zyklus 5, Tag 15	92 (85,2)	71,47 (21,656)	1,73 (1,870)	[-1,95; 5,40]	0,356
Zyklus 7, Tag 15	84 (77,8)	71,79 (21,865)	1,19 (1,859)	[-2,46; 4,84]	0,522
Zyklus 9, Tag 15	86 (79,6)	74,30 (21,395)	3,94 (1,904)	[0,20; 7,68]	0,039
Zyklus 13, Tag 15	72 (66,7)	72,73 (22,531)	2,20 (2,027)	[-1,78; 6,18]	0,278
Zyklus 17, Tag 15	66 (61,1)	73,86 (20,714)	2,62 (1,913)	[-1,14; 6,37]	0,172
Zyklus 21, Tag 15	60 (55,6)	72,67 (20,491)	1,11 (2,235)	[-3,28; 5,50]	0,619

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 108	Patienten mit Ereignis n (%)	PedsQL-Score MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline		
			LS Mean (SE)	[95%-KI]	p-Wert
Zyklus 24, Tag 21	61 (56,5)	73,55 (23,358)	2,42 (2,499)	[-2,49; 7,32]	0,333
Zyklus 28, Tag 15	42 (38,9)	73,69 (20,154)	2,75 (2,190)	[-1,55; 7,05]	0,210
Zyklus 32, Tag 15	42 (38,9)	69,88 (23,098)	0,72 (2,527)	[-4,24; 5,68]	0,776
Zyklus 36, Tag 15	36 (33,3)	68,44 (22,449)	0,05 (2,696)	[-5,25; 5,34]	0,986
Zyklus 40, Tag 15	18 (16,7)	69,17 (21,437)	-0,83 (2,960)	[-6,65; 4,98]	0,778
Zyklus 44, Tag 15	17 (15,7)	71,47 (20,749)	-4,46 (3,677)	[-11,68; 2,76]	0,225
Zyklus 48, Tag 15	9 (8,3)	75,56 (27,208)	2,55 (6,392)	[-10,00; 15,10]	0,690
Zyklus 52, Tag 15	4 (3,7)	80,00 (23,452)	NA	[NA; NA]	NA
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	50,00 (-)	NA	[NA; NA]	NA
Gesamtscore					
Baseline	105 (97,2)	71,22 (18,778)	-	-	-
Zyklus 3, Tag 15	96 (88,9)	73,17 (19,515)	2,15 (1,354)	[-0,51; 4,81]	0,112
Zyklus 5, Tag 15	93 (86,1)	75,15 (18,205)	3,07 (1,314)	[0,49; 5,65]	0,020
Zyklus 7, Tag 15	85 (78,7)	74,41 (19,724)	2,23 (1,499)	[-0,71; 5,18]	0,136
Zyklus 9, Tag 15	86 (79,6)	75,60 (18,578)	3,14 (1,525)	[0,14; 6,13]	0,040
Zyklus 13, Tag 15	72 (66,7)	77,23 (16,930)	3,84 (1,415)	[1,06; 6,62]	0,007
Zyklus 17, Tag 15	66 (61,1)	76,50 (17,838)	2,59 (1,421)	[-0,20; 5,38]	0,069
Zyklus 21, Tag 15	60 (55,6)	76,55 (17,318)	2,20 (1,603)	[-0,94; 5,35]	0,170
Zyklus 24, Tag 21	61 (56,5)	75,80 (19,891)	2,19 (1,766)	[-1,27; 5,66]	0,215
Zyklus 28, Tag 15	42 (38,9)	76,71 (15,391)	3,84 (1,453)	[0,98; 6,69]	0,008
Zyklus 32, Tag 15	43 (39,8)	71,34 (19,612)	0,50 (2,058)	[-3,54; 4,54]	0,809
Zyklus 36, Tag 15	38 (35,2)	73,80 (18,570)	2,83 (1,962)	[-1,02; 6,69]	0,149
Zyklus 40, Tag 15	18 (16,7)	70,05 (18,372)	1,92 (2,169)	[-2,33; 6,18]	0,375
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	71,91 (19,737)	-0,89 (2,260)	[-5,33; 3,55]	0,694
Zyklus 48, Tag 15	10 (9,3)	69,75 (21,555)	1,24 (2,096)	[-2,87; 5,36]	0,553
Zyklus 52, Tag 15	5 (4,6)	70,79 (26,985)	1,41 (2,279)	[-3,07; 5,88]	0,537
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	60,87 (-)	NA	[NA; NA]	NA

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 108	Patienten mit Ereignis n (%)	PedsQL-Score MW (SD)	Veränderung gegenüber Baseline		
			LS Mean (SE)	[95-%-KI]	p-Wert
Für die Auswertung des PedsQL werden die Skalenwerte wie folgt umgewandelt: 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0, wobei höhere Punktzahlen bessere Ergebnisse anzeigen. Die Domänen-Scores werden aus den Mittelwerten der patientenindividuellen Scores dieser Domänen berechnet. Patientenindividuelle Domänen-Scores werden als fehlend gewertet, wenn mehr als 50 % der Fragen nicht beantwortet wurden. Unterminierte und End-of-Treatment-Visiten werden gemäß SAP der nächstgelegenen Visite zugerechnet. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]					

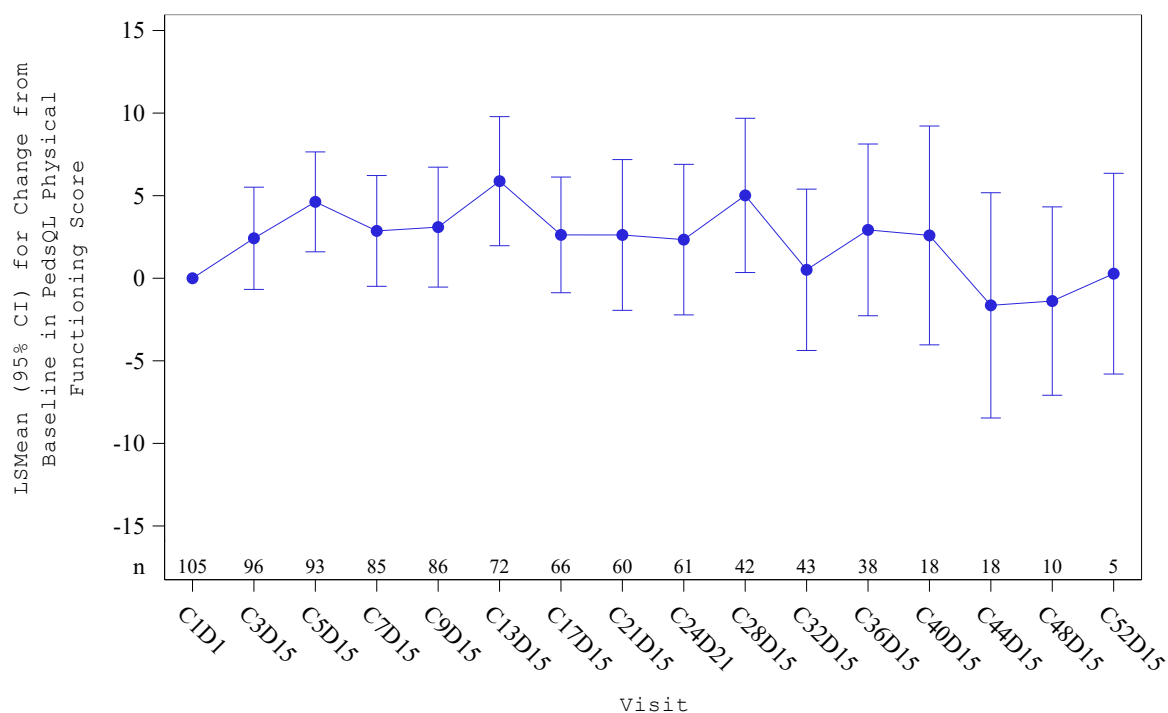


Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PedsQL – Körperliche Funktionsskala in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
C: Zyklus; D: Tag; SD: Standardabweichung; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

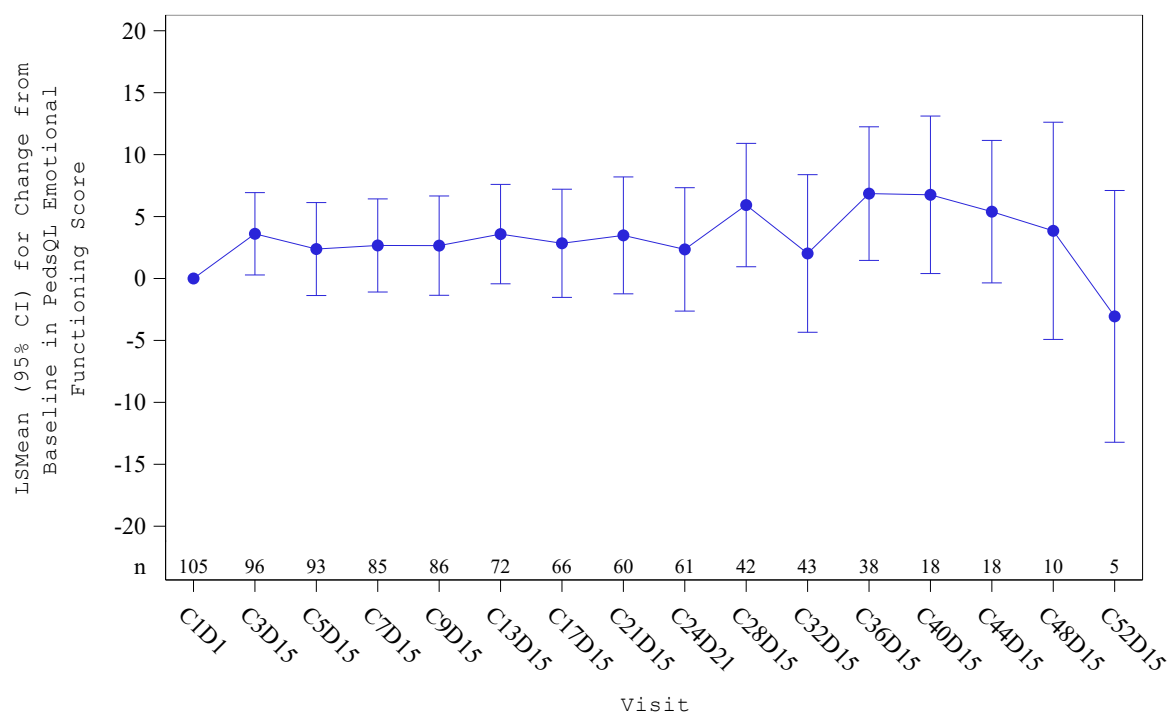


Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PedsQL – Emotionale Funktionsskala in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel C: Zyklus; D: Tag; SD: Standardabweichung; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

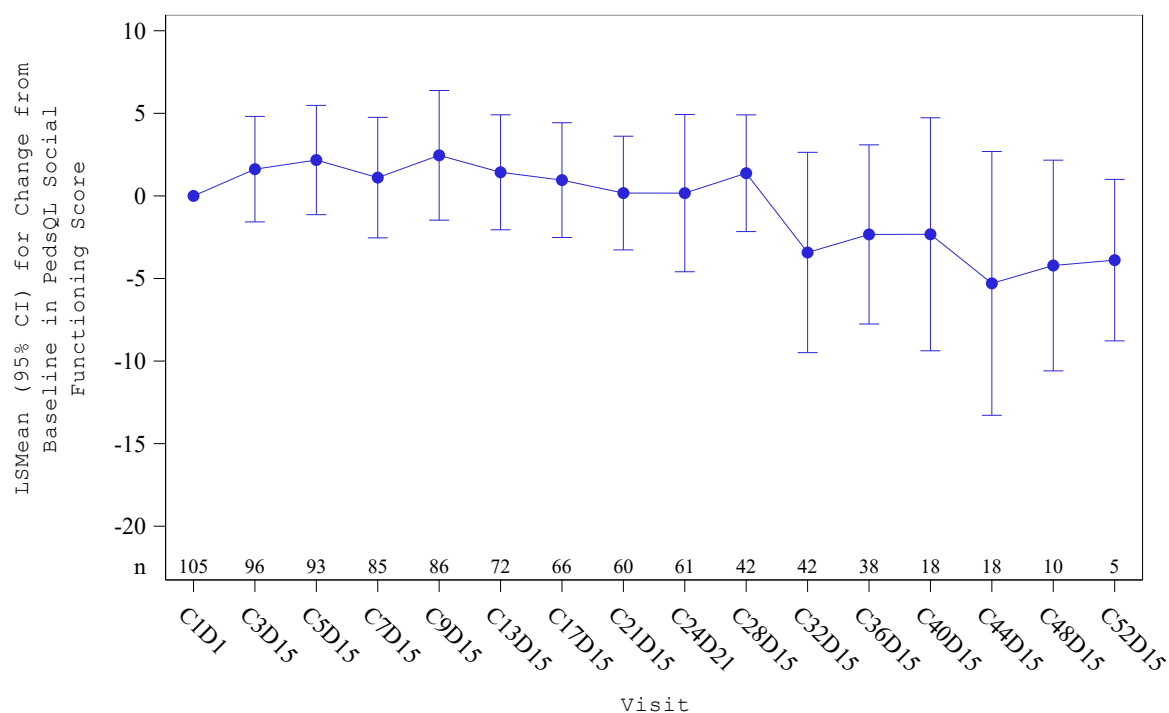


Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PedsQL – Soziale Funktionsskala in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C: Zyklus; D: Tag; SD: Standardabweichung; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

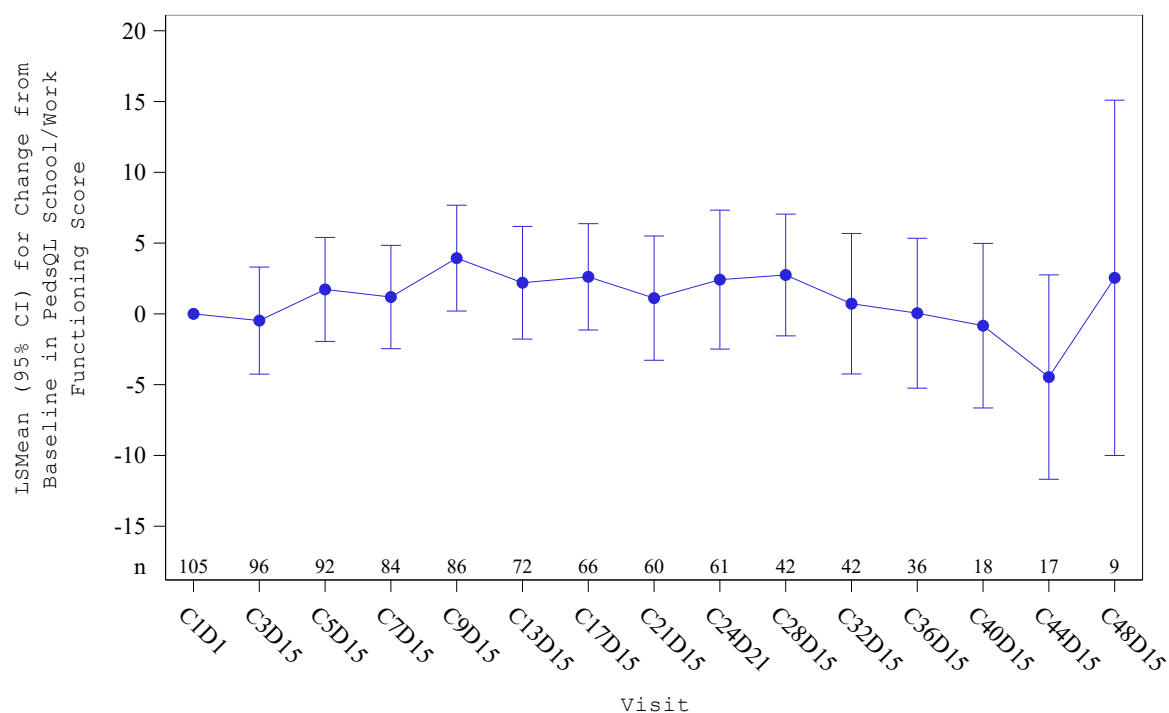


Abbildung 4-18: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PedsQL – Schulische/berufliche Funktionsskala in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C: Zyklus; D: Tag; SD: Standardabweichung; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

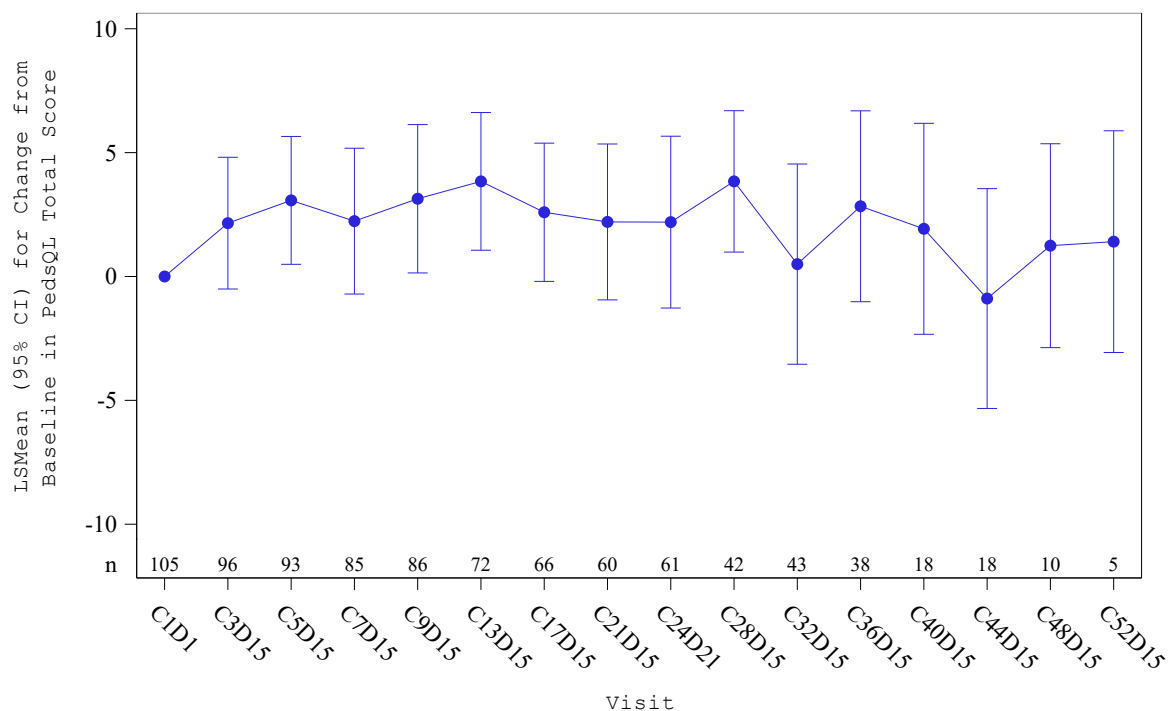


Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline für den Endpunkt PedsQL – Gesamtscore in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C: Zyklus; D: Tag; SD: Standardabweichung; weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Responderanalysen für den Endpunkt *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Full Analysis Set</i> (FAS) N = 108	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung, n (%)	Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung, n (%)
Körperliche Funktionsskala			
Zyklus 3, Tag 15	96 (88,9)	21 (19,4)	11 (10,2)
Zyklus 5, Tag 15	93 (86,1)	24 (22,2)	6 (5,6)
Zyklus 7, Tag 15	85 (78,7)	19 (17,6)	13 (12,0)
Zyklus 9, Tag 15	86 (79,6)	21 (19,4)	11 (10,2)
Zyklus 13, Tag 15	72 (66,7)	18 (16,7)	8 (7,4)
Zyklus 17, Tag 15	66 (61,1)	14 (13,0)	10 (9,3)
Zyklus 21, Tag 15	60 (55,6)	17 (15,7)	11 (10,2)
Zyklus 24, Tag 21	61 (56,5)	16 (14,8)	11 (10,2)
Zyklus 28, Tag 15	42 (38,9)	9 (8,3)	5 (4,6)
Zyklus 32, Tag 15	43 (39,8)	7 (6,5)	9 (8,3)
Zyklus 36, Tag 15	38 (35,2)	9 (8,3)	8 (7,4)
Zyklus 40, Tag 15	18 (16,7)	2 (1,9)	3 (2,8)
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	2 (1,9)	4 (3,7)
Zyklus 48, Tag 15	10 (9,3)	1 (0,9)	1 (0,9)
Zyklus 52, Tag 15	5 (4,6)	0 (0)	0 (0)
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	99 (91,7)	48 (44,4)	34 (31,5)
Emotionale Funktionsskala			
Zyklus 3, Tag 15	96 (88,9)	28 (25,9)	12 (11,1)
Zyklus 5, Tag 15	93 (86,1)	27 (25,0)	14 (13,0)
Zyklus 7, Tag 15	85 (78,7)	22 (20,4)	14 (13,0)
Zyklus 9, Tag 15	86 (79,6)	25 (23,1)	16 (14,8)
Zyklus 13, Tag 15	72 (66,7)	20 (18,5)	13 (12,0)
Zyklus 17, Tag 15	66 (61,1)	17 (15,7)	11 (10,2)
Zyklus 21, Tag 15	60 (55,6)	17 (15,7)	8 (7,4)
Zyklus 24, Tag 21	61 (56,5)	16 (14,8)	9 (8,3)
Zyklus 28, Tag 15	42 (38,9)	11 (10,2)	7 (6,5)
Zyklus 32, Tag 15	43 (39,8)	13 (12,0)	6 (5,6)
Zyklus 36, Tag 15	38 (35,2)	11 (10,2)	4 (3,7)
Zyklus 40, Tag 15	18 (16,7)	5 (4,6)	1 (0,9)

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 108	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung, n (%)	Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung, n (%)
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	7 (6,5)	1 (0,9)
Zyklus 48, Tag 15	10 (9,3)	4 (3,7)	2 (1,9)
Zyklus 52, Tag 15	5 (4,6)	0 (0)	0 (0)
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)
Gesamt	99 (91,7)	55 (50,9)	38 (35,2)
Soziale Funktionsskala			
Zyklus 3, Tag 15	96 (88,9)	20 (18,5)	9 (8,3)
Zyklus 5, Tag 15	93 (86,1)	21 (19,4)	9 (8,3)
Zyklus 7, Tag 15	85 (78,7)	16 (14,8)	9 (8,3)
Zyklus 9, Tag 15	86 (79,6)	25 (23,1)	12 (11,1)
Zyklus 13, Tag 15	72 (66,7)	16 (14,8)	11 (10,2)
Zyklus 17, Tag 15	66 (61,1)	11 (10,2)	12 (11,1)
Zyklus 21, Tag 15	60 (55,6)	6 (5,6)	14 (13,0)
Zyklus 24, Tag 21	61 (56,5)	10 (9,3)	15 (13,9)
Zyklus 28, Tag 15	42 (38,9)	7 (6,5)	9 (8,3)
Zyklus 32, Tag 15	42 (38,9)	6 (5,6)	9 (8,3)
Zyklus 36, Tag 15	38 (35,2)	4 (3,7)	7 (6,5)
Zyklus 40, Tag 15	18 (16,7)	2 (1,9)	4 (3,7)
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	2 (1,9)	6 (5,6)
Zyklus 48, Tag 15	10 (9,3)	0 (0)	2 (1,9)
Zyklus 52, Tag 15	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	99 (91,7)	40 (37,0)	38 (35,2)
Schulische/berufliche Funktionsskala			
Zyklus 3, Tag 15	96 (88,9)	27 (25,0)	18 (16,7)
Zyklus 5, Tag 15	92 (85,2)	28 (25,9)	14 (13,0)
Zyklus 7, Tag 15	84 (77,8)	21 (19,4)	13 (12,0)
Zyklus 9, Tag 15	86 (79,6)	31 (28,7)	13 (12,0)
Zyklus 13, Tag 15	72 (66,7)	16 (14,8)	11 (10,2)
Zyklus 17, Tag 15	66 (61,1)	19 (17,6)	9 (8,3)
Zyklus 21, Tag 15	60 (55,6)	19 (17,6)	16 (14,8)
Zyklus 24, Tag 21	61 (56,5)	18 (16,7)	9 (8,3)
Zyklus 28, Tag 15	42 (38,9)	10 (9,3)	8 (7,4)

Studie ReNeu Full Analysis Set (FAS) N = 108	Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung, n (%)	Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung, n (%)
Zyklus 32, Tag 15	42 (38,9)	12 (11,1)	8 (7,4)
Zyklus 36, Tag 15	36 (33,3)	9 (8,3)	10 (9,3)
Zyklus 40, Tag 15	18 (16,7)	7 (6,5)	3 (2,8)
Zyklus 44, Tag 15	17 (15,7)	6 (5,6)	4 (3,7)
Zyklus 48, Tag 15	9 (8,3)	4 (3,7)	2 (1,9)
Zyklus 52, Tag 15	4 (3,7)	1 (0,9)	0 (0)
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	99 (91,7)	56 (51,9)	39 (36,1)
Gesamtscore			
Zyklus 3, Tag 15	96 (88,9)	15 (13,9)	9 (8,3)
Zyklus 5, Tag 15	93 (86,1)	20 (18,5)	9 (8,3)
Zyklus 7, Tag 15	85 (78,7)	15 (13,9)	8 (7,4)
Zyklus 9, Tag 15	86 (79,6)	20 (18,5)	7 (6,5)
Zyklus 13, Tag 15	72 (66,7)	16 (14,8)	4 (3,7)
Zyklus 17, Tag 15	66 (61,1)	10 (9,3)	5 (4,6)
Zyklus 21, Tag 15	60 (55,6)	10 (9,3)	9 (8,3)
Zyklus 24, Tag 21	61 (56,5)	11 (10,2)	8 (7,4)
Zyklus 28, Tag 15	42 (38,9)	5 (4,6)	4 (3,7)
Zyklus 32, Tag 15	43 (39,8)	6 (5,6)	9 (8,3)
Zyklus 36, Tag 15	38 (35,2)	7 (6,5)	5 (4,6)
Zyklus 40, Tag 15	18 (16,7)	3 (2,8)	3 (2,8)
Zyklus 44, Tag 15	18 (16,7)	3 (2,8)	4 (3,7)
Zyklus 48, Tag 15	10 (9,3)	0 (0)	1 (0,9)
Zyklus 52, Tag 15	5 (4,6)	0 (0)	0 (0)
Zyklus 56, Tag 15	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	99 (91,7)	44 (40,7)	27 (25,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]			

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.3.4 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ReNeu (MEK-NF-201)	<p>Für den Endpunkt Sicherheit wurden in dieser Studie Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) ausgewertet. Ein TEAE ist definiert als unerwünschtes Ereignis (UE), das nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation auftritt oder dessen Schweregrad zunimmt. Das schließt UE ein, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedwedes unerwünschte medizinische Ereignis, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation auftrat, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang. Dazu gehört jedes unerwünschte oder unbeabsichtigte Ereignis (einschließlich auffälliger Laborbefunde) sowie neu auftretende oder sich verschlimmernde Symptome oder Erkrankungen, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als ein UE, das unabhängig von der Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zum Tod führt, – lebensbedrohlich ist, – eine stationäre Behandlung erfordert oder verlängert, – zu einer bleibenden Behinderung oder Beeinträchtigung führt oder – eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat. <p>Ergänzend zu den o. g. Kriterien konnte ein Ereignis als schwerwiegend beurteilt werden, wenn eine medizinische Behandlung erforderlich war, um eine der oben genannten Folgen für den Patienten abzuwenden. Dies ist beispielsweise der Fall bei invasiven oder malignen onkologischen Erkrankungen, notärztlichen Behandlungen wegen allergischer Bronchospasmen, Blutdyskrasien oder Krampfanfällen, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder Arzneimittelabhängigkeit oder -missbrauch.</p> <p>Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) wurden festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3): Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen – Augenerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2): Netzhautvenenverschluss, Uveitis, Neuropathie des Nervus opticus, Retinopathie, Netzhautablösung – Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2): Auswurf fraktion verkleinert, Herzinsuffizienz, Funktionsstörung des linken Ventrikels – Neurologische Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2): Verwirrtheit, Halluzinationen, Delirium – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2): Viraler Hautausschlag – Erkrankungen der Haut (CTCAE-Grad ≥ 3): Ausschlag, Ausschlag akneiform <p>Als Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse gelten solche UE, für die im <i>Case Report Form</i> das Absetzen der Studienmedikation vermerkt wurde.</p> <p>Erhebung des Endpunktes</p> <p>Alle UE und SUE wurden über ein elektronisches <i>Case Report Form</i> (eCRF) erfasst. Die Kodierung der UE und SUE erfolgte nach <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) ab Version 24.0. Der Schweregrad der UE und SUE wurde anhand der <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) Version 5.0 beurteilt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die Erfassung aller UE und SUE begann ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und endete 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation. Ereignisse, die nach der Einwilligungserklärung aber noch vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden als UE erfasst.</p> <p>Analysepopulation</p> <p>Die Sicherheitsanalysen basieren auf dem <i>Safety Analysis Set</i>. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie ReNeu entspricht das <i>Safety Analysis Set</i> dem FAS.</p> <p>Vorgelegte Analysen</p> <p>Folgende Analysen werden im Modul 4 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Gesamtraten) – Anzahl an Patienten mit UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Studienteilnehmern oder 1 % der Studienpopulation auftraten – Anzahl an Patienten mit UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienpopulation auftraten – Anzahl an Patienten mit SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Studienpopulation auftraten – Anzahl an Patienten mit UESI (Gesamtraten) – Anzahl an Patienten mit UESI nach SOC und PT (CTCAE-Grad ≥ 3) – Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden UESI nach SOC und PT – Therapieabbrüche aufgrund UE (Gesamtrate und nach SOC und PT) <p>Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anzahl an Patienten mit UE mit CTCAE-Grad = 1, die bei mindestens 10 Patienten und ≥ 1 % der Studienpopulation auftraten – Anzahl an Patienten mit UE mit CTCAE-Grad = 2, die bei mindestens 10 Patienten und ≥ 1 % der Studienpopulation auftraten
	Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ReNeu (MEK-NF-201)	- ^a	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Für einarmige Studien wird keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene vorgenommen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen des Endpunktes Sicherheit wird das *Safety Analysis Set* herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt.

Die Bewertung des Endpunktes Sicherheit beruht auf den erhobenen UE und SUE. Diese werden über ein standardisiertes eCRF erfasst und anhand wissenschaftlicher Konventionen kodiert und bewertet. Die Ergebnisse des Endpunktes sind damit ungeachtet des Studiendesigns grundsätzlich reproduzierbar und in ihrer Aussagesicherheit nicht eingeschränkt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-99: Anzahl an Patienten mit UE (Gesamtraten) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Safety Analysis Set</i> (N = 114)	Anzahl der Patienten, n (%)
Gesamtraten UE	
Patienten mit mindestens einem UE	114 (100)
Mindestens 1 UE mit CTCAE-Grad ≥ 1	112 (98,2)
Mindestens 1 UE mit CTCAE-Grad ≥ 2	96 (84,2)
Mindestens 1 UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	40 (35,1)
Mindestens 1 UE mit CTCAE-Grad ≥ 4	7 (6,1)
Mindestens 1 UE mit CTCAE-Grad ≥ 5	1 (0,9)
Patienten mit mindestens einem SUE davon Todesfälle	22 (19,3) 1 (0,9)
Patienten mit mindestens einem UESI	37 (32,5)
UESI mit CTCAE-Grad ≥ 3	14 (12,3)
Schwerwiegende UESI	1 (0,9)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	20 (17,5)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]	

Bei allen behandelten Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Unter der Behandlung mit Mirdametininib wurden überwiegend leichte bis moderate unerwünschte Ereignisse beobachtet. Bei 35,1 % der Patienten wurden UE mit einem Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 19,3 % der Studienteilnehmer auf. Die Studienmedikation wurde bei 17,5 % der Studienteilnehmer aufgrund von UE abgebrochen. Während der Studie gab es einen Todesfall bei einem Erwachsenen. Dieser stand in Zusammenhang mit COVID-19 und wurde daher als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Tabelle 4-100: Anzahl an Patienten mit UE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Safety Analysis Set</i> (N = 114)	Anzahl der Patienten, n (%)
UE nach SOC und PT (bei mindestens 10 Studienteilnehmern oder 1 % der Studienpopulation)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	103 (90,4)
Dermatitis akneiform	69 (60,5)
Trockene Haut	19 (16,7)
Ausschlag	17 (14,9)
Alopezie	15 (13,2)
Pruritus	14 (12,3)
Ekzem	10 (8,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	92 (80,7)
Diarrhoe	66 (57,9)
Uebelkeit	46 (40,4)
Erbrechen	45 (39,5)
Abdominalschmerz	25 (21,9)
Obstipation	16 (14,0)
Schmerzen Oberbauch	12 (10,5)
Stomatitis	10 (8,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	74 (64,9)
COVID-19	27 (23,7)
Paronychie	21 (18,4)
Infektion der oberen Atemwege	16 (14,0)
Untersuchungen	66 (57,9)
Auswurfraction verkleinert	24 (21,1)
SARS-CoV-2-Test positiv	23 (20,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	20 (17,5)
Gewicht erhöht	13 (11,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (47,4)
Ermuedung	24 (21,1)
Fieber	15 (13,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	51 (44,7)
Schmerz in einer Extremitaet	21 (18,4)
Arthralgie	19 (16,7)
Rueckenschmerzen	15 (13,2)
Erkrankungen des Nervensystems	50 (43,9)
Kopfschmerzen	26 (22,8)
Schwindelgefuehl	16 (14,0)
Paraesthesie	10 (8,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38 (33,3)
Husten	20 (17,5)
Nasenverstopfung	11 (9,6)

Studie ReNeu <i>Safety Analysis Set</i> (N = 114)	Anzahl der Patienten, n (%)
UE nach SOC und PT (bei mindestens 10 Studienteilnehmern oder 1 % der Studienpopulation)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	36 (31,6)
Sturz	10 (8,8)
Augenerkrankungen	31 (27,2)
Sehen verschwommen	12 (10,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	17 (14,9)
Ohrschmerzen	10 (8,8)
Gefäßerkrankungen	14 (12,3)
Hypertonie	10 (8,8)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]	

Die häufigsten beobachteten UE nach SOC waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die bei 90,4 % bzw. 80,7 % der Patienten auftraten. Die häufigsten berichteten PT waren Dermatitis akneiform bei 60,5 % und Diarrhö bei 57,9 % der Patienten.

Tabelle 4-101: Anzahl an Patienten mit UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Safety Analysis Set</i> (N = 114)	Anzahl der Patienten, n (%)
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (bei mindestens 5 % der Studienpopulation)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (8,8)
Dermatitis akneiform	6 (5,3)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]	

Bei 5,3 % der Patienten trat eine Dermatitis akneiform vom Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-102: Anzahl an Patienten mit SUE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Safety Analysis Set</i> (N = 114)	Anzahl der Patienten, n (%)
SUE nach SOC und PT (bei mindestens 5 % der Studienpopulation)	
Kein PT erfüllt die genannten Kriterien	0 (0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]	

Insgesamt wurden bei 15,8 % der Patienten SUE berichtet. In der Studie ReNeu wurden keine SUE beobachtet, die bei mindestens 5 % der Studienpopulation auftraten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Tabelle 4-103: Anzahl an Patienten mit UESI (Gesamtraten) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu <i>Safety Analysis Set</i> (N = 114)	Anzahl der Patienten, n (%)
Gesamtraten UESI	
Patienten mit mindestens einem UESI	37 (32,5)
UESI mit CTCAE-Grad 2	25 (21,9)
UESI mit CTCAE-Grad ≥ 3	14 (12,3)
Schwerwiegende UESI	1 (0,9)
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT	
Augenerkrankungen	1 (0,9)
Netzhautvenenverschluss	1 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (2,6)
Diarrhoe	3 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,9)
Viraler Hautausschlag	1 (0,9)
Untersuchungen	1 (0,9)
Auswurfraction verkleinert	1 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (7,0)
Dermatitis akneiform	6 (5,3)
Erythematöser Hautausschlag	1 (0,9)
Ausschlag ^a	1 (0,9)
Schwerwiegende UESI nach SOC und PT	
Augenerkrankungen	1 (0,9)
Netzhautvenenverschluss	1 (0,9)
a: Der Term Ausschlag setzt sich aus den im SAP Anhang 2 aufgeführten PT zusammen, Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]	

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

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-104: Therapieabbrüche aufgrund UE weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ReNeu Safety Analysis Set (N = 114)	Anzahl der Patienten, n (%)
Gesamtrate	
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE	20 (17,5)
UE nach SOC und PT	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (10,5)
Dermatitis akneiform	5 (4,4)
Ausschlag	2 (1,8)
Urtikaria	2 (1,8)
Alopezie	1 (0,9)
Trockene Haut	1 (0,9)
Erythematöser Hautausschlag	1 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (5,3)
Diarrhoe	5 (4,4)
Uebelkeit	4 (3,5)
Abdominalschmerz	2 (1,8)
Obstipation	1 (0,9)
Erbrechen	1 (0,9)
Untersuchungen	2 (1,8)
Auswurfraction verkleinert	1 (0,9)
Magnetresonanztomographie abnormal	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,8)
Apoplektischer Insult	1 (0,9)
Schwindelgefuehl	1 (0,9)
Augenerkrankungen	1 (0,9)
Netzhautvenenverschluss	1 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,9)
Periphere Schwellung	1 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,9)
COVID-19	1 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,9)
Husten	1 (0,9)
Giemen	1 (0,9)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [39]	

Insgesamt brachen 17,5 % der Studienteilnehmer die Behandlung mit Mirdametinib ab. Die häufigsten Gründe waren Dermatitis akneiform (4,4 %) und Diarrhö (4,4 %).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ReNeu lassen sich wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel (mit Registereinträgen)	Datenquellen
ReNeu (MEK-NF-201)	A Phase 2b Trial of the MEK 1/2 Inhibitor PD-0325901 in Adult and Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1-Associated Inoperable Plexiform Neurofibromas that are Causing Significant Morbidity ClinicalTrials.gov [38]	Studienbericht [36] Zusätzliche Auswertungen [39] Publikationen: Moertel <i>et al.</i> 2025 [21]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Mirdametininib als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren [1]. Mirdametininib wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (*Orphan Drug*) zugelassen [2]. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Vergleich gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist nicht erforderlich. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die pivotale Phase-2b-Studie ReNeu (MEK-NF-201) vorgelegt.

Evidenzstufe

Bei der vorgelegten Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige und unverblindete Studie der Evidenzstufe IV gemäß VerfO des G-BA. Es handelt sich um die beste verfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken sowie durch eine systematische bibliografische Literaturrecherche sichergestellt.

Studienqualität

Die herangezogene Studie wurde mittels TREND-Statement (siehe Anhang 4-E) beschrieben und anhand der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotentials (siehe Anhang 4-F) auf ihre Aussagesicherheit überprüft. Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Phase-2b-Studie, daher erfolgt keine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene. Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das FAS herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und entspricht somit der ITT-Population. Das ITT-Prinzip ist daher in der Studie ReNeu adäquat umgesetzt. Auf Endpunktebene können abhängig von der jeweiligen Operationalisierung dennoch Ergebnisse mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden unter Verwendung von validierten generischen sowie krankheitsspezifischen Instrumenten erhoben.

In der Gesamtschau wird die Aussagesicherheit der vorgelegten Ergebnisse mit „Anhaltspunkt“ bewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Mortalität

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

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

Morbidität

Tumoransprechen

Die für die NF1 charakteristischen PN sind durch ein geflechtartiges, fortschreitendes, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum gekennzeichnet, können sich auf umliegendes Gewebe ausdehnen und eine enorme Größe erreichen [4]. Daraus resultieren schwere neurologische Funktionsstörungen, funktionelle Beeinträchtigungen, Schmerzen und z. T. deutlich sichtbare Deformationen. Für die Patienten bedeutet dies eine hohe Krankheitslast und eine stark eingeschränkte Lebensqualität [5-7]. Zur Veranschaulichung sei hier auf die Abbildungen in Modul 3 dieses Dokuments verwiesen.

Die Tumoren können bereits mit der Geburt vorhanden sein und nehmen mit steigendem Alter an Größe zu, wobei das schnellste Wachstum typischerweise bei jüngeren Kindern zu beobachten ist [8]. Obwohl die Wachstumsgeschwindigkeit der PN oft altersabhängig ist und mit steigendem Alter eher abnimmt, gibt es nach Aussage der klinischen Experten keine Spontanremission der PN. Im Erwachsenenalter treten bei einer großen Anzahl der Patienten chronische Beschwerden als direkte Folge des Tumorwachstums auf [9].

Aufgrund dieser besonderen Bedeutung des Tumorwachstums auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA in der

Vergangenheit die mittels MRT-basierter Tumorummetrie bestimmte Veränderung des Tumorummens als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt. Im aktuellen Beschluss zu Selumetinib stellt der G-BA fest, dass eine Reduktion des Tumorummens im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als Therapieziel zu betrachten sei. Außerdem stelle das Volumen der PN die relevante Ausprägung der Erkrankung und die Ursache für die bestehende Morbidität dar [10; 11]. Im letzten Beratungsverfahren zu Mirdametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Gespräch am 15. Mai 2025 bekräftigt der G-BA erneut seine Einschätzung, dass „[a]ufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren können, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore, [...] eine Reduktion des Tumorummens als patientenrelevantes Ereignis erachtet [wird]“ [12].

Veränderung des Tumorummens

In der Studie ReNeu wurde unter der Behandlung mit Mirdametinib zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren Tumorummens beobachtet. Zum Ende der Behandlungsphase zu Zyklus 24 betrug die mittlere Verringerung des Tumorummens 35,3 % gegenüber Baseline (LS Mean [95%-KI]: -32,46 [-38,95; -25,96], $p < 0,0001$). Dieser Effekt setzte sich in der LTFU-Phase kontinuierlich fort. Zum aktuellen Datenschnitt vom 12. Juni 2024 konnte für Zyklus 52 eine statistisch signifikante Reduktion des Tumorummens von 43,5 % gezeigt werden (LS Mean [95%-KI]: -47,14 [-64,95; -29,32], $p < 0,0001$).

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

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

Insgesamt wurde unter der Behandlung mit Mirdametinib bei 80,7 % der Patienten eine Verbesserung im Endpunkt Veränderung des Tumorummens beobachtet. Eine Verringerung des Tumorummens um 40 % oder mehr erreichten 51,8 % der behandelten Patienten, eine Verringerung um 60 % oder mehr erreichten 25,4 % der Studienteilnehmer und eine Verringerung des Tumorummens von 80 % oder mehr wurde bei 7,0 % der Patienten

beobachtet. Die Zeit bis zur besten Verringerung des Tumorumfangs betrug im Mittel 17,68 Monate.

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen direkten Folgen des Tumorzustands auf die Morbidität der Patienten stellen die gezeigten Ergebnisse unter der Behandlung mit Mirdametininib eine spürbare Verbesserung dar. Insbesondere für erwachsene Patienten, für die bisher im Rahmen der *Best Supportive Care* (BSC) keine derartige Tumorreduktion oder -stabilisierung erreicht werden kann, stellt dies eine entscheidende Erweiterung der zurzeit nur sehr begrenzten Therapieoptionen dar.

Weitere Endpunkte zum Tumoransprechen

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

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

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

Symptomansprechen: Schmerz

Charakteristisch für NF1-assoziierte PN ist ein geflechtartiges, fortschreitendes, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum. Diese Tumoren bilden sich an den inneren Nervenscheiden und in der Umgebung von spinalen und peripheren Nerven, können in das umliegende Gewebe infiltrieren und zur Kompression benachbarter Organe und Gewebe führen [4; 8; 13]. Unterschiedliche Studien zeigen, dass 35 – 53 % aller Patienten mit PN an Schmerzen leiden, die oftmals chronisch verlaufen und nur schwer durch therapeutische Maßnahmen zu kontrollieren sind [14; 15]. Da mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet

ausschließlich symptomatische Patienten umfasst sind, liegt der Anteil in der Studie ReNeu mit etwa 80 % zu Baseline deutlich höher. Die Patienten müssen mit der Schmerzbelastung leben, was zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führt.

Für die Beurteilung des Symptomansprechens im Hinblick auf Schmerzen werden in der Studie ReNeu die Endpunkte *Numeric Rating Scale-11* (NRS-11) und *Pain Interference Index* (PII) erhoben. Der G-BA erachtet das Auftreten von Schmerzen, deren Intensität und den Einfluss auf Alltagsaktivitäten als patientenrelevant [12]. Die NRS-11 und der PII werden von der REiNS *International Collaboration* für die Erfassung der Schmerzintensität bei klinischen Studien mit Kindern und Erwachsenen mit NF empfohlen [16]. Der NRS-11 wurde vom G-BA in vergangenen Verfahren in der Indikation NF1 bereits für die Bewertung herangezogen [17].

Numeric Rating Scale-11 (NRS-11)

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

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

Pain Interference Index (PII)

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

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

Symptomansprechen: Motorik

Aufgrund ihrer Größe führen NF1-assoziierte PN häufig zu einer Kompression benachbarter Organe und Gewebe. Dies kann neben chronischen Schmerzen auch

Bewegungseinschränkungen und Einschränkungen der Atemfunktion zur Folge haben mit direkten Auswirkungen auf die Alltagsgestaltung und Lebensqualität der Patienten [13; 18; 19]. Die gewählten Erhebungsinstrumente *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) und Muskelkraft wurden für alle Patienten erhoben, bei denen die Zielläsion zu einer Beeinträchtigung der Motorik oder Muskelschwäche führte. Die PROMIS-Fragebögen der Itembank körperliche Funktionsfähigkeit sind nach Untersuchungen der REiNS *International Collaboration* am besten geeignet für die Erhebung der physischen Funktionsfähigkeit bei NF und werden daher für die Anwendung in klinischen Studien bei NF empfohlen [16].

PROMIS

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

Im Endpunkt PROMIS erreichten insgesamt 66,7 % (selbstberichtet) bzw. 75,0 % (proxyberichtet) der pädiatrischen Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung der Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde für diese Funktionsskala bei keinem Patienten beobachtet.

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

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

Muskelkraft

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

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

Symptomansprechen: Allgemeiner Gesundheitszustand

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

Patient Global Impression of Severity (PGIS)

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

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

Patient Global Impression of Change (PGIC)

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

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

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

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

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

Zwischenfazit Morbidität

In der Studie ReNeu wurde unter Mirdametininib eine statistisch signifikante Volumenreduktion der NF-assoziierten PN bei einer langanhaltenden Ansprechdauer erreicht. Das Volumen entstellender PN konnte ebenfalls statistisch signifikant reduziert werden. Gleichzeitig wurde eine statistisch signifikante Verringerung der Schmerzbelastung und -intensität sowie eine

Verbesserung der funktionellen Einschränkungen gezeigt. Damit adressiert eine Behandlung mit Mirdametinib die nach Leitlinien und Einschätzung klinischer Experten vorrangigen Therapieziele bei NF-assoziierten PN [9; 20].

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

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

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

Sicherheit

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

Die häufigsten beobachteten UE nach SOC waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die bei 80,7 % bzw. 76,3 % der Patienten auftraten. Die häufigsten berichteten PT waren Dermatitis akneiform bei 60,5 % und Diarrhö bei 57,9 % der Patienten. Bei 5,3 % der Patienten trat eine Dermatitis akneiform vom Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE auf.

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

Insgesamt entspricht Mirdametinib dem üblichen Sicherheitsprofil der MEK-Inhibitoren und wird sowohl von Erwachsenen als auch von Kindern gut vertragen. Die berichteten UE stehen im Einklang mit der Fachinformation und konnten im Rahmen der Behandlung in der Regel gut kontrolliert werden [21].

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse zeigt sich in der Zielpopulation eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Zielpopulation umfasst gemäß dem zugelassenen

Anwendungsgebiet pädiatrische und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei NF1.

Bei PN handelt es sich um eine selten auftretende genetisch-bedingte Tumorart, die sowohl erblich als auch spontan auftritt und durch diffuses, plexiformes Wachstum gekennzeichnet ist. Aufgrund des unkontrollierten Wachstums mit einer häufigen Infiltration in das umliegende Gewebe, können PN je nach Lokalisation neurologische Funktionsstörungen, Bewegungseinschränkungen und starke Schmerzen auslösen sowie Organe und lebenswichtige Funktionen komprimieren. Die Kombination aus chronischen Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und psychosozialen Stress macht PN zu einer Erkrankung mit hoher Krankheitslast [13; 14; 18; 22; 23]. Neben chronischen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen besteht für die meisten Patienten mit NF1-PN eine erhebliche psychosoziale Belastung durch die Stigmatisierung aufgrund der äußeren Erscheinung, die mit zunehmendem Alter oftmals größer wird [24]. Besonders PN im Kopf- und Halsbereich beeinflussen die äußere Erscheinung massiv [25; 26].

Mit Mirdametinib steht für Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN eine zielgerichtete, hoch wirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Für erwachsene Patienten und Kinder zwischen 2 und 3 Jahren stellt Mirdametinib die erste zugelassene Therapie dar und adressiert damit einen erheblichen therapeutischen Bedarf in der Behandlung der Erwachsenen und Kinder, die bisher unzureichend behandelt wurden. Die Behandlung umfasste daher vor der Zulassung von Mirdametinib im Rahmen der BSC regelmäßige Verlaufskontrollen, multimodale Schmerztherapie, Physiotherapie und je nach klinischem Szenario die chirurgische Intervention (Teilresektion) vor allem zur Linderung der Symptome [20]. Es kann mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, dass unter BSC keine Spontanremissionen auftreten bzw. durch eine BSC ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht werden kann.

Die statistisch signifikante Reduktion des Tumorumfanges unter der Behandlung mit Mirdametinib stellt einen erheblichen Fortschritt für die Behandlung der betroffenen Patienten im Indikationsgebiet dar. Plexiforme Neurofibrome zeigen im natürlichen Verlauf der NF1 typischerweise ein fortschreitendes Größenwachstum [22]. Gemäß klinischer Experten treten Spontanremissionen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht auf [9]. In Anbetracht der Tatsache, dass der natürliche Verlauf von PN das Wachstum oder bestenfalls Stabilität ist, kann das hier beobachtete verringerte Tumorumfang auf Mirdametinib zurückgeführt werden.

Der G-BA hat in der jüngeren Vergangenheit positive Effekte für diesen Endpunkt in einer ähnlichen therapeutischen Situation anerkannt und einen quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, trotz des nicht-kontrollierten Studiendesigns, da Spontanremissionen als hinreichend ausgeschlossen betrachtet werden [27]. Diese Situation ist auch für die vorliegende Indikation relevant, da auch hier Spontanremissionen als hinreichend ausgeschlossen betrachtet werden können.

Die klinisch relevante Reduktion des Tumorumfanges geht einher mit einer klinisch bedeutsamen Besserung zentraler Symptomdomänen der Erkrankung. Insbesondere konnten

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische und erwachsene Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies, Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Mirdametinib wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (*Orphan Drug*) zugelassen [2]. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mirdametinib wird die pivotale, einarmige, unverblindete, multizentrische Phase-2b-Studie ReNeu (MEK-NF-201) vorgelegt. Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mirdametinib. Es handelt sich um die beste verfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. EPAR - Summary of Product Characteristics.
2. European Medicines Agency (EMA) 2019. Public summary of opinion on orphan designation N-((R)-2,3-dihydroxypropoxyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-benzamide for the treatment of neurofibromatosis type 1. 13 September 2019. EMADOC-628903358-1132.
3. Farschtschi, S., Mautner, V. F., McLean, A. C. L., Schulz, A., Friedrich, R. E. & Rosahl, S. K. 2020. The Neurofibromatoses. *Deutsches Arzteblatt international*, 117, 354–60.
4. Carroll, S. L. & Ratner, N. 2008. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia*, 56, 1590–605.
5. Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listerneck, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L. & Johnson, K. J. 2017. Neurofibromatosis type 1. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17004.
6. Hirbe, A. C. & Gutmann, D. H. 2014. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet. Neurology*, 13, 834–43.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)) vom 3. Februar 2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

- des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vom 21. Dezember 2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-063.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Wolters, P. L., Martin, S., Merker, V. L., Tonsgard, J. H., Solomon, S. E., Baldwin, A., Bergner, A. L., Walsh, K., Thompson, H. L., Gardner, K. L., Hingtgen, C. M., Schorry, E., Dudley, W. N. & Franklin, B. 2016. Patient-reported outcomes of pain and physical functioning in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology*, 87, S4–S12.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1))
 18. 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.
 19. Koerling, A. L. 2020. No friends 1. *Orphanet journal of rare diseases*, 15, 50.
 20. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2022. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren.
 21. Moertel, C. L., Hirbe, A. C., Shuhaiber, H. H., Bielamowicz, K., Sidhu, A., Viskochil, D., Weber, M. D., Lokku, A., Smith, L. M., Foreman, N. K., Hajjar, F. M., McNall-Knapp, R. Y., Weintraub, L., Antony, R., Franson, A. T., Meade, J., Schiff, D., Walbert, T., Ambady, P., Bota, D. A., Campen, C. J., Kaur, G., Klesse, L. J., Maraka, S., Moots, P. L., Nevel, K., Bornhorst, M., Aguilar-Bonilla, A., Chagnon, S., Dalvi, N., Gupta, P., Khatib, Z., Metrock, L. K., Nghiemphu, P. L., Roberts, R. D., Robison, N. J., Sadighi, Z., Stapleton, S., Babovic-Vuksanovic, D. & Gershon, T. R. 2025. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 43, 716–29.

22. Gross, A. M., Singh, G., Akshintala, S., Baldwin, A., Dombi, E., Ukwuani, S., Goodwin, A., Liewehr, D. J., Steinberg, S. M. & Widemann, B. C. 2018. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro-oncology*, 20, 1643–51.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert) - Vom 20. Januar 2022.
28. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report - Ezmekly, International non-proprietary name: mirdametininib, Procedure No. EMEA/H/C/006460/0000, 22 May 2025, EMA/CHMP/86925/2025.
29. 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, vda040.
30. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D. & Verweij, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 45, 228–47.
31. Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M. & Winkler, A. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47, 207–14.
32. 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–S40.
33. Martin, S., Nelson Schmitt, S., Wolters, P. L., Abel, B., Toledo-Tamula, M. A., Baldwin, A., Wicksell, R. K., Merchant, M. & Widemann, B. 2015. Development and validation of the English Pain Interference Index and Pain Interference Index-Parent report. *Pain Med*, 16, 367–73.
34. Bundesministerium der Justiz 2025. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der Fassung vom 07.03.2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75).
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023.
36. SpringWorks Therapeutics Inc. 2024. Clinical Study Report: Mirdametinib, MEK-NF-201. A Phase 2b Trial of the MEK 1/2 Inhibitor PD-0325901 in Adult and Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1-Associated Inoperable Plexiform Neurofibromas that are Causing Significant Morbidity.
37. Weiss, B. D., Wolters, P. L., Plotkin, S. R., Widemann, B. C., Tonsgard, J. H., Blakeley, J., Allen, J. C., Schorry, E., Korf, B., Robison, N. J., Goldman, S., Vinks, A. A., Emoto, C., Fukuda, T., Robinson, C. T., Cutter, G., Edwards, L., Dombi, E., Ratner, N., Packer, R. & Fisher, M. J. 2021. NF106: A Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium Phase II Trial of the MEK Inhibitor Mirdametinib (PD-0325901) in Adolescents and Adults With NF1-Related Plexiform Neurofibromas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39, 797–806.
38. 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>.
39. SpringWorks Therapeutics Inc. 2025. G-BA-spezifische Zusatzanalysen.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B., EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B., DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm),ab,ti,	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*,mp,	1562
6	(random* or double-blind*),tw,	1193849
7	placebo*,mp,	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	16.07.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	mirdametinib[tiab] OR mirdametinib [Supplementary Concept]	320
#2	PD-0325901[tiab] OR PD0325901[tiab]	426
#3	Ezmekly[tiab] OR Gomekli[tiab]	2
#4	#1 OR #2 OR #3	574
#5	Neurofibromatosis 1[Mesh] OR neurofibromatos*[tiab] OR "von Recklinghausen syndrome"[tiab] OR NF1[tiab]	23525
#6	#4 AND #5	39

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.07.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	mirdametinib:ti,ab	4
#2	PD-0325901:ti,ab OR PD0325901:ti,ab	7
#3	Ezmekly:ti,ab OR Gomekli:ti,ab	0
#4	#1 OR #2 OR #3	11
#5	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	94
#6	neurofibromatos*:ti,ab OR "von Recklinghausen syndrome":ti,ab OR NF1:ti,ab	335
#7	#5 OR #6	340
#8	#4 AND #7	3

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	3
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	16.07.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	mirdametinib:ti,ab	85
#2	PD-0325901:ti,ab OR PD0325901:ti,ab	752
#3	Ezmekly:ti,ab OR Gomekli:ti,ab	2
#4	#1 OR #2 OR #3	824
#5	neurofibromatosis type 1/exp OR 'neurofibromatosis type 1':ti,ab	12362
#6	neurofibromatos*:ti,ab OR "von Recklinghausen syndrome":ti,ab OR NF1:ti,ab	29687
#7	#5 OR #6	31142
#8	#4 AND #7	83

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleich Suche wie für A1 verwendet.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.07.2025
Suchstrategie	Condition: Neurofibromatosis Type 1 Intervention: mirdametininib OR PD-0325901 OR PD0325901 OR Ezmekly OR Gomekli Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	4

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.07.2025
Suchstrategie	mirdametininib OR PD-0325901 OR PD0325901 OR Ezmekly OR Gomekli
Treffer	2

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Suche wie für B1 verwendet.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es sind keine Publikationen im Volltext gesichtet worden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Weiss, B. D., Wolters, P. L., Plotkin, S. R., Widemann, B. C., Tonsgard, J. H., Blakeley, J., Allen, J. C., Schorry, E., Korf, B., Robison, N. J., Goldman, S., Vinks, A. A., Emoto, C., Fukuda, T., Robinson, C. T., Cutter, G., Edwards, L., Dombi, E., Ratner, N., Packer, R. & Fisher, M. J. 2021. NF106: A Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium Phase II Trial of the MEK Inhibitor Mirdametinib (PD-0325901) in Adolescents and Adults With NF1-Related Plexiform Neurofibromas. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 39, 797–806.	A1-Patientenpopulation

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Studien ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov					
1	NCT02096471	A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor PD-0325901 in Adolescents and Adults With NF1-Associated Morbid Plexiform Neurofibromas	2014	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02096471	A5-Studien-design
2	NCT03962543	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	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962543	A5-Studien-design
3	NCT06159166	A Phase 1/2a Open-label, Multicenter Dose Finding Study to Evaluate the Safety and Anti-tumor Activity of Mirdametininib Monotherapy in Adults With Neurofibromatosis 1 (NF1) and Cutaneous Neurofibromas (cNF)	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06159166	A1-Patienten-population
4	NCT06666348	A Phase 1/2 Study of Mirdametininib and Vinblastine for Newly Diagnosed or Previously Untreated Patients With Pediatric Low-grade Glioma and Activation of the MAPK Pathway	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06666348	A1-Patienten-population
EU-CTR					
1	2013-003299-10	Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive non-small cell lung cancer	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=20	A1-Patienten-population

				13-003299-10	
2	2014-000463-40	A Sequential Phase I study of MEK1/2 inhibitors PD-0325901 or Binimetinib combined with cMET inhibitor Crizotinib in RAS Mutant and RAS Wild Type(with aberrant c-MET) Colorectal Cancer		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000463-40	A1-Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Studien ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov					
1	NCT02096471	A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor PD-0325901 in Adolescents and Adults With NF1-Associated Morbid Plexiform Neurofibromas	2014	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02096471	A1-Patientenpopulation
2	NCT03962543	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	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962543	Eingeschlossen (ReNeu)
3	NCT06159166	A Phase 1/2a Open-label, Multicenter Dose Finding Study to Evaluate the Safety and Anti-tumor Activity of Mirdametininib Monotherapy in Adults With Neurofibromatosis 1 (NF1) and Cutaneous Neurofibromas (cNF)	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06159166	A1-Patientenpopulation

4	NCT06666348	A Phase 1/2 Study of Mirdametinib and Vinblastine for Newly Diagnosed or Previously Untreated Patients With Pediatric Low-grade Glioma and Activation of the MAPK Pathway	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06666348	A1-Patientenpopulation
EU-CTR					
1	2013-003299-10	Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive non-small cell lung cancer	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003299-10	A1-Patientenpopulation
2	2014-000463-40	A Sequential Phase I study of MEK1/2 inhibitors PD-0325901 or Binimetinib combined with cMET inhibitor Crizotinib in RAS Mutant and RAS Wild Type(with aberrant c-MET) Colorectal Cancer		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000463-40	A1-Patientenpopulation

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie ReNeu (MEK-NF-201) nach TREND-Statement

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Insgesamt wurden 114 Personen eingeschlossen und nach Alter stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kohorte 1: Kinder und Jugendliche im Alter von 2 - 17 Jahren, von denen 100 % mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten – Kohorte 2: Erwachsene ≥ 18 Jahre, von denen 100 % mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten <p><u>Screening-Phase:</u> 45 Tage vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>Einschlusskriterien: Alle Studienteilnehmenden mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 2 Jahre 2. Klinisch gesicherte Diagnose von NF1 ODER eine durch ein zertifiziertes Labor^b festgestellte Keimbahnmutation im <i>NF1</i>-Gen. Gemäß den NIH-Konsensuskriterien muss neben einem PN mindestens ein weiteres der folgenden diagnostischen Kriterien vorliegen: <ol style="list-style-type: none"> a. 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken (> 5 mm Durchmesser bei präpubertären bzw. > 15 mm bei postpubertären Personen) b. Freckling in der Achsel- oder Leistenregion c. Optikusgliom d. 2 oder mehr Lisch-Knötchen e. 1 charakteristische Knochenläsion (z. B. Dysplasie des Keilbeinflügels oder Verdünnung der langen Röhrenknochen) f. ein Verwandter ersten Grades mit NF1 3. Progression eines PN, definiert als messbare Volumenzunahme von ≥ 20 %, die über einen Vergleich von 2 MRT-Aufnahmen innerhalb von höchstens 12 Monaten vor der ersten Einnahme der Studienmedikation festgestellt wurde ODER erhebliche Morbidität durch eine Zielläsion/PN, dazu gehören u. a.: <ol style="list-style-type: none"> a. Kopf- und Halsläsionen, die Atemwege oder große Gefäße beeinträchtigen b. Läsionen des Brachial- oder Lumbalplexus, die Nervenschäden und Funktionsverlust verursachen c. Läsionen, die zu großen Deformitäten oder erheblicher Entstellung führen, definiert als PN im Hals- und Nackenbereich oder an anderen Körperstellen, die nicht mit üblicher Bekleidung bedeckt werden können d. Läsionen der Extremitäten, die eine Hypertrophie der Gliedmaßen oder einen Funktionsverlust verursachen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>e. Schmerzhafte Läsionen</p> <p>f. Teilnehmende mit paraspinalen PN waren ebenfalls eingeschlossen. Eine histologische Bestätigung des Tumors war nicht erforderlich, wenn klinische und radiologische Befunde konsistent waren. Dies sollte jedoch in Betracht gezogen werden, wenn eine maligne Transformation eines PN klinisch vermutet wurde.</p> <p>4. Die Zielläsion musste als inoperabel gelten. Als inoperabel gelten PN, wenn eine vollständige Resektion des Tumors nicht ohne ein erhebliches Morbiditätsrisiko durchzuführen ist (z. B. aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, Invasivität oder hoher Vaskularität des PN) oder wenn eine Operation abgelehnt wurde. Patienten, die sich bereits einer Operation unterzogen haben, konnten bei unvollständiger Resektion in die Studie eingeschlossen werden, wenn der Residualtumor volumetrisch vermessen werden konnte.</p> <p>5. Die Zielläsion, definiert als das klinisch relevanteste PN, musste für die volumetrische MRT-Messung geeignet sein. Die Zielläsion musste auf mindestens 3 aufeinanderfolgenden MRT-Schnitten zu sehen sein und das Sichtfeld musste den gesamten PN von Interesse enthalten. Gemäß der zentralen radiologischen Begutachtung musste die Zielläsion nach Kriterien nach REiNS analysierbar sein, vor Verabreichung der ersten Dosis innerhalb der Studie ein Volumen von mindestens 5 ml haben und als „typisches PN“, „noduläres PN“, oder „solitär noduläres PN“ klassifiziert worden sein.</p> <p>6. Teilnehmende ≥ 18 Jahre mussten ein PN aufweisen, welches sich für die Entnahme einer perkutanen Biopsie eignet und Biopsien vor und am Ende der Behandlung zustimmen. Es sollte keine Kontraindikation für serielle Biopsien vorliegen. Für Teilnehmende im Alter von 2 bis 17 Jahren war die Durchführung einer Biopsie nicht nötig, es sei denn, es bestand eine klinische Indikation zur Gewinnung von frischem Tumorgewebe.</p> <p>7. Teilnehmende ≥ 16 Jahre mussten einen Karnofsky-Performance-Status von $\geq 50\%$, Teilnehmende < 16 Jahre einen Lansky-Performance-Status von $\geq 50\%$ aufweisen. Anmerkung: Teilnehmer, die aufgrund von Lähmungen nicht gehen konnten, aber aufrecht in einem Rollstuhl saßen, wurden für die Bewertung der Leistung als gehfähig betrachtet.</p> <p>8. Teilnehmende verfügen über geeignete Organ- und Knochenmarkfunktion, wenn folgende Laborwerte gegeben sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1500 Zellen/μL – Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ – Hämoglobin $\geq 9,5$ g/dL – Serumalbumin $\geq 2,8$ g/dL – Die berechnete Kreatinin-Clearance beim Screening sollte ≥ 60 mL/min betragen (nach der Cockcroft-Gault-Formel) ODER ein altersentsprechender, normaler Serumkreatininwert vorliegen (≤ 5 Jahre: $0,8$ mg/dL; > 5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und ≤ 10 Jahre: 1,0 mg/dL; > 10 und ≤ 15 Jahre: 1,2 mg/dL; > 15 Jahre: 1,5 mg/dL).</p> <p>9. Teilnehmende, die die Darreichungsform der Kapsel gewählt hatten, sollten in der Lage sein, diese ganz zu schlucken. Dieses Kriterium traf nicht zu, wenn Teilnehmende die dispergierbare Darreichungsform gewählt hatten.</p> <p>10. Teilnehmende waren bereit und in der Lage, alle Aspekte des Protokolls einzuhalten.</p> <p>11. Teilnehmende müssen zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ≥ 10 kg gewogen haben.</p> <p>12. Teilnehmende müssen eine Körperoberfläche (BSA) von mindestens 0,4 m² aufweisen (einschließlich), berechnet nach der Du-Bois-Formel ($BSA = 0,007184 \times \text{Gewicht}^{0,425} \times \text{Größe}^{0,725}$).</p> <p>13. Empfängnisverhütung: Die Anwendung von Verhütungsmitteln im Einklang mit den lokalen Vorschriften zu Verhütungsmethoden für Teilnehmer an klinischen Studien.</p> <p>a. Männliche Teilnehmer waren teilnahmeberechtigt, wenn sie folgenden Bedingungen während der Behandlungsphase (und ggf. der Nachbeobachtungsphase) sowie für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zustimmten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verzicht auf Samenspende <p>PLUS entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr <p>ODER:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verwendung eines Kondoms beim Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter. Eine zusätzliche Form der Empfängnisverhütung sollte auch von der weiblichen Partnerin verwendet werden. <p>b. Weibliche Teilnehmer waren teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger waren oder stillten und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmerin nicht im gebärfähigen Alter <p>ODER:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmerin benutzt eine hochwirksame Verhütungsmethode (mit einer Versagensrate von $< 1\%$ pro Jahr), vorzugsweise mit geringer Abhängigkeit von der Anwenderin, während der Behandlungsphase (und ggf. der Nachbeobachtungsphase) sowie für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Es dürfen in diesem Zeitraum keine Eizellen zum Zweck der Reproduktion gespendet werden. Bei Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter musste ein negativer Serum-Schwangerschaftstest beim Screening sowie ein negativer Urin-Schwangerschaftstest beim Baseline-Besuch vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienbehandlung vorliegen. Der Prüfarzt war verantwortlich für die Überprüfung der medizinischen Vorgeschichte, der Menstruationsanamnese und der jüngsten sexuellen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aktivität, um das Risiko der Einschluss einer Frau mit einer frühen, unentdeckten Schwangerschaft zu verringern.</p> <p>14. Vorliegen einer gültigen Einwilligungserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alanin-Aminotransferase-Wert von mehr als dem 2,0-fachen des ULN beim Screening. 2. Gesamtbilirubinwert von über dem 1,5-fachen des ULN beim Screening. (Ein isoliert erhöhter Bilirubinwert $> 1,5 \times$ ULN ist akzeptabel, sofern eine Fraktionierung erfolgt ist und das direkte Bilirubin $< 35\%$ beträgt.) 3. Vorgeschichte einer malignitätsassoziierten Hyperkalzämie 4. Aktive Nebenschilddrüsenerkrankung, eine Hyperphosphatämie (Serumphosphat $> 1 \times$ oberer Normwert) oder ein Produkt aus Serumkalzium (mg/dl) \times Serumphosphat (mg/dl) > 70 beim Screening. 5. Jede klinisch signifikante aktive oder bekannte Lebererkrankung in der Vorgeschichte oder bekannte hepatische oder biliäre Anomalien (mit Ausnahme des Gilbert-Syndroms oder asymptomatischer Gallensteine). <ul style="list-style-type: none"> – Testung der Hepatitis-Serologie und Viruslast beim Screening: Teilnehmer, die positiv auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder HCV-Antikörper getestet wurden, durften erst eingeschlossen werden, nachdem eine weiterführende Bestimmung ergeben hatte, dass die HBV-DNA-Titer < 500 IU/mL lagen oder der HCV-RNA-PCR-Test negativ war. 6. Lymphom, Leukämie oder jegliche andere maligne Erkrankung (einschließlich malignen Glioms oder MPNST) innerhalb der letzten fünf Jahre, mit Ausnahme von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen der Haut, die reseziert wurden und bei denen seit drei Jahren kein Hinweis auf eine metastasierte Erkrankung besteht. 7. Brustkrebs innerhalb der letzten zehn Jahre 8. Patienten mit Anzeichen eines aktiven Optikusglioms oder eines anderen niedriggradigen Glioms, das eine Behandlung mit Chemotherapie oder Strahlentherapie erfordert, waren ausgeschlossen. Patienten, die keine Behandlung benötigten, waren teilnahmeberechtigt. Augenärztliche Befunde infolge eines lang bestehenden Optikusglioms (wie Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Schielen) oder eines lang bestehenden orbito-temporalen PN (wie Sehverlust, Schielen) galten im Rahmen der Studie NICHT als signifikante Anomalien. 9. Patienten mit Verlängerung der QT-Zeit beim Screening, korrigiert nach der Fridericia-Formel (> 450 ms bei männlichen Teilnehmern, > 470 ms bei weiblichen Teilnehmern oder > 480 ms bei Teilnehmern mit Schenkelblock), basierend auf drei EKG-Messungen im Abstand von etwa 2 bis 3 Minuten, deren Mittelwert gebildet wurde. 10. Teilnehmer hat innerhalb von 6 Monaten (24 Wochen) nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung eine der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>folgenden Erkrankungen: klinisch signifikante Herzerkrankung, Herzinfarkt, schwere oder instabile Angina pectoris, koronare oder periphere Bypass-Operation, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder symptomatische Lungenembolie.</p> <p>11. Teilnehmende hat beim Screening oder innerhalb von 3 Jahren nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von < 55 % oder eine bekannte Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz.</p> <p>12. Patienten mit bekannter Vorgeschichte oder Anzeichen einer Netzhauterkrankung bei augenärztlicher Untersuchung, die als Risikofaktor für zentrale seröse Retinopathie, Netzhautvenenverschluss oder neovaskuläre Makuladegeneration angesehen wurde, waren ausgeschlossen. Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen, wenn beim Screening einer der folgenden Risikofaktoren für einen Netzhautvenenverschluss vorlag:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Intraokularer Druck > 21 mmHg – Gesamtcholesterin im Serum > 300 mg/dL – Serumtriglyzeride > 300 mg/dL – Hyperglykämie (nüchtern gemessener Blutzucker > 125 mg/dL oder zufällig gemessener Blutzucker > 200 mg/dL) – altersabhängigen Hypertonie: <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmende im Alter von ≥ 13 Jahren mit einem Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg. - Teilnehmer im Alter von ≤ 12 Jahren mit einem Blutdruckwert, der \geq dem 95. Perzentil für das jeweilige Alter plus 12 mmHg liegt. <p>13. Glaukom in der Anamnese</p> <p>14. Positiver Antikörpertest auf HIV</p> <p>15. Bekanntes Malabsorptionssyndrom oder bereits bestehende gastrointestinale Erkrankung, die die Aufnahme von Mirdametinib beeinträchtigen könnte (z. B. Magenbypass, Magenband oder andere chirurgische Eingriffe am Magen). Die Verabreichung von Mirdametinib über eine nasogastrale Sonde oder eine PEG-Sonde war nicht zulässig.</p> <p>16. Patienten, die innerhalb von 45 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (oder innerhalb von 5,5 Halbwertszeiten – je nachdem, was länger ist) eine auf NF1-PN ausgerichtete Therapie erhalten hatten (z. B. Farnesyltransferase-Inhibitoren, Kinase-Inhibitoren), waren ausgeschlossen. Alle Nebenwirkungen aus vorherigen Therapien mussten sich auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet haben.</p> <p>17. Patienten, die zuvor eine Behandlung mit Mirdametinib oder einem anderen MEK1/2-Inhibitor (z. B. Selumetinib, Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib usw.) erhalten hatten oder derzeit erhalten.</p> <p>18. Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis eine systemische, inhalative oder okuläre Glucocorticoidtherapie erhalten hatten (Ausnahme: Teilnehmer mit endokrinen Erkrankungen, die – falls erforderlich – physiologische oder Stressdosen von Steroiden erhalten durften).</p> <p>19. Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterzeichnung der Einwilligungserklärung eine Strahlentherapie erhalten hatten oder, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine Strahlentherapie im Bereich der Augenhöhle (Orbita) erhalten hatten.</p> <p>20. Aktuelle Teilnahme oder frühere Teilnahme an einer anderen klinischen Studie (ausgenommen Beobachtungsstudien) innerhalb von 28 Tagen nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.</p> <p>21. Unverträglichkeit gegenüber einer MRT oder Vorliegen einer Kontraindikation für eine MRT.</p> <p>22. Zielläsion mit volumetrischer MRT-Messung nicht zuverlässig beurteilbar.</p> <p>23. Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder deren Bestandteilen bzw. bekannte Arzneimittel- oder sonstige Allergien, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Studienteilnahme ausschließen.</p> <p>24. Aktive bakterielle, mykotische oder virale Infektion zum Zeitpunkt des Screenings, einschließlich – aber nicht beschränkt auf – die Einnahme von Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Wirkstoffen.</p> <p>25. Vorliegende Grunderkrankungen, laborchemische Auffälligkeiten oder Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Verabreichung der Studienmedikation ungünstig beeinflussen oder die Interpretation von Arzneimitteltoxizität oder unerwünschten Ereignissen (UE) erschweren könnten; ebenso unzureichende Therapietreue während der Studie.</p> <p>26. Schwerwiegende akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Erkrankungen – einschließlich aktueller oder innerhalb der letzten 12 Monate aufgetretener suizidaler Gedanken oder Verhaltensweisen – oder laborchemische Auffälligkeiten, die nach Einschätzung des Prüfarztes das Risiko im Zusammenhang mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung der Studienmedikation erhöht oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt.</p> <p>Die Studie wurde an 50 Standorten der USA durchgeführt.</p> <p><i>Protokolländerungen während der Studie:</i></p> <p><i>Amendment 1 (17. Mai 2019)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Das Einschlusskriterium „Progression des Ziel-PN“ wurde entfernt. – Karnofsky- und Lansky-Performance-Status von 60 % auf ≥ 50 % geändert. – Triglyzeride und Gesamtcholesterin sind nun Teil der verpflichtenden Laboruntersuchungen. <p><i>Amendment 2 (05. Mai 2020)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Einschlusskriterium #5 wurden dahingehend aktualisiert, dass die Tumorbeurteilung auf den Kriterien nach REiNS basiert. – Das Einschlusskriterium #9 wurde geändert: Die Pflicht zum Schlucken einer Kapsel entfällt durch die Einführung der Tablettenform.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Ausschlusskriterium #11 wurde geändert, sodass die Beurteilung der EKG-Historie auf die drei Jahre vor der Studienteilnahme beschränkt ist. – Ausschlusskriterium #12 wurde auf Intraokularer Druck > 21 mmHg geändert. – Ausschlusskriterium #16 und #17 stellen nun klar, dass Vorbehandlung mit MEK-Inhibitoren zu jedem Zeitpunkt unzulässig war. – Verlängerung der Screening-Phase von 28 auf 45 Tage <i>Amendment 3 (14. Juni 2021)</i> – Einschlusskriterium #13: Empfängnisverhütung auch von der weiblichen Partnerin des Teilnehmers – Ausschlusskriterium #18: Eine Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden ist ausdrücklich ausgeschlossen. – Behandlung kann nach Unterbrechung wieder aufgenommen werden, wenn das UE innerhalb von 14 Tagen auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert zurückgeht.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Nach erfolgter Aufklärung und Einholung der Einwilligung bzw. Zustimmung sowie dem Nachweis, dass alle Einschlusskriterien erfüllt waren, wurde die Studienmedikation über die interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT) zugeteilt und ausgegeben.</p> <p>Mirdametininib wurde primär als Hartkapsel ausgegeben. Falls eine Studienteilnehmer die Tablettenform benötigte, musste diese explizit über das IRT-System angefordert werden. Die Studienmedikation bestand aus Mirdametininib-Hartkapseln zu 1 mg und 2 mg sowie dispergierbaren Tabletten zu 0,5 mg und 1 mg.</p> <p>Die Studienmedikation wurde nach Möglichkeit in einer Dosierung von 2 mg/m² BID (zweimal täglich) verabreicht. Verabreichung von > 150 % der BSA-basierten Tagesdosis innerhalb von 24 Stunden gilt als Überdosierung. Alle Teilnehmer verabreichten sich die Studienmedikation selbst BID etwa alle 12 Stunden, unabhängig von der Nahrungsaufnahme gemäß einem intermittierenden Dosierungsschema (3 Wochen Einnahme, 1 Woche Pause) in 28-Tage-Zyklen.</p> <p>Bei Wahl der Tablettenform wurden Dosierungsanweisungen bereitgestellt, die die Zubereitung und orale Verabreichung in flüssiger Form mithilfe der mitgelieferten Dosierspritzen beschrieben.</p> <p>Die erste Dosis der Studienmedikation wurde oral vor Ort verabreicht, gefolgt von einer Beobachtungsphase von mindestens 2 Stunden. Ein Wechsel zwischen Kapsel- und Tablettenform war jederzeit während der Behandlungsphase möglich, sofern die Änderung im IRT-System beantragt wurde.</p> <p>Die Studie besteht aus zwei Phasen: der Behandlungsphase und der optionalen Phase zur Langzeitnachbeobachtung (<i>Long-Time Follow-Up</i>, LTFU); die LTFU-Phase ist derzeit noch aktiv. Teilnehmende, die Zyklus 24 der Behandlungsphase abgeschlossen und keine Abbruchkriterien erfüllten, waren berechtigt, an der LTFU-Phase teilzunehmen. Teilnehmende, die dafür geeignet waren, setzten die Einnahme der zuletzt in der Behandlungsphase verabreichten Dosis im intermittierenden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																										
		<p>Dosierungsschema in 28-Tage-Zyklen fort. Die Teilnehmenden verbleiben in der LTFU-Phase bis ein Abbruchkriterium erfüllt ist oder Mirdametinib kommerziell verfügbar wird.</p> <p>Darreichungsform und Dosierung der Studienmedikation (Tabellen aus Amendment 4 (17. Mai 2022))</p> <p>Hartkapsel:</p> <table><tr><td>BSA (m²)</td><td>0,4 – 0,69</td><td>0,7 – 1,04</td><td>1,05 – 1,49</td><td>≥ 1.5</td></tr><tr><td>Einzeldosis BID</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>3 mg</td><td>4 mg</td></tr></table> <p>Dispergierbare Tablette:</p> <table><tr><td>BSA (m²)</td><td>0,4 – 0,59</td><td>0,6 – 0,79</td><td>0,8 – 0,99</td><td>1 – 1,39</td><td>1,4 – 1,59</td><td>1,6 – 1,69</td><td>≥ 1.7</td></tr><tr><td>Einzeldosis BID</td><td>1 mg</td><td>1,5 mg</td><td>2 mg</td><td>2,5 mg</td><td>3 mg</td><td>3,5 mg</td><td>4 mg</td></tr></table> <p>Da die dispergierbaren Tabletten und die Hartkapseln in unterschiedlichen Wirkstärken verfügbar sind, kann die Einzeldosis bezogen auf die Körperoberfläche (BSA) variieren, wobei die ungefähre Gesamtdosis pro BSA mit 2 mg/m² zwischen den Darreichungsformen gleich ist.</p> <p><i>Protokolländerungen während der Studie:</i></p> <p><i>Amendment 1 (17. Mai 2019)</i></p> <ul style="list-style-type: none">– Maximal eine Dosisreduktion aufgrund eines UE zulässig, erneute Dosiserhöhung nach Abklingen des UE nicht gestattet– Überdosierung: > 150 % der geplanten Dosis statt > 12 mg innerhalb von 24 Stunden. <p><i>Amendment 2 (05. Mai 2020)</i></p> <ul style="list-style-type: none">– Die Tablettenform wurde ergänzt, einschließlich allgemeiner Anwendungshinweise.– Das Einnahmefenster wurde von 2 auf 6 Stunden verlängert.– Dosisanpassung nach UE am Auge wurden an die aktuellen Empfehlungen für MEK-Inhibitoren angepasst <p><i>Amendment 3 (14. Juni 2021)</i></p> <ul style="list-style-type: none">– Die LTFU-Phase inklusive <i>schedule of activities</i> wurde hinzugefügt. <p><i>Amendment 4 (17. Mai 2022)</i></p> <ul style="list-style-type: none">– Beschreibung zur Dosisanpassung wurde aktualisiert.	BSA (m ²)	0,4 – 0,69	0,7 – 1,04	1,05 – 1,49	≥ 1.5	Einzeldosis BID	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	BSA (m ²)	0,4 – 0,59	0,6 – 0,79	0,8 – 0,99	1 – 1,39	1,4 – 1,59	1,6 – 1,69	≥ 1.7	Einzeldosis BID	1 mg	1,5 mg	2 mg	2,5 mg	3 mg	3,5 mg	4 mg
BSA (m ²)	0,4 – 0,69	0,7 – 1,04	1,05 – 1,49	≥ 1.5																								
Einzeldosis BID	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg																								
BSA (m ²)	0,4 – 0,59	0,6 – 0,79	0,8 – 0,99	1 – 1,39	1,4 – 1,59	1,6 – 1,69	≥ 1.7																					
Einzeldosis BID	1 mg	1,5 mg	2 mg	2,5 mg	3 mg	3,5 mg	4 mg																					
5	Studienziel	Mit dieser Zulassungsstudie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirdametinib bei Patienten mit symptomatischen, inoperablen NF1-assoziierten PN evaluiert werden.																										
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Evaluation der ORR am Ende der Behandlungsphase durch eine unabhängige zentrale Begutachtung (BICR) der volumetrischen MRT-Analyse bei Patienten mit einem inoperablen, NF1-assoziierten PN, das erhebliche Morbidität verursacht. Die ORR beinhaltet die CR und PR und ist definiert als eine Verringerung des PN-Volumens um ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert in aufeinanderfolgenden MRT-Scans innerhalb von 2 bis 6 Monaten.</p>																										

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Mirdametinib gemessen anhand der Häufigkeit von UE. Sicherheitsendpunkte umfassen die Häufigkeit therapieassoziierter Nebenwirkungen (TEAE), Veränderungen der Laborparameter, Vitalzeichen, Befunde der körperlichen Untersuchung sowie EKG. Die Häufigkeit der TEAE wird zudem in Abhängigkeit von der Darreichungsform bewertet. Die Verträglichkeit wurde anhand der Toxizitäten beurteilt, eingestuft gemäß NCI CTCAE Version 5.0.</p> <p>Weitere Sekundärziele sind die Ermittlung der Dauer des Ansprechens (DoR), sowie des Effektes auf Lebensqualität und Schmerzen anhand der patientenberichteten Instrumente PedsQL, NRS-11 und PII zu Zyklus 13 gegenüber Baseline.</p> <p>Tertiäre / Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Effekt von Mirdametinib auf körperliche Funktionen/Mobilität (PROMIS, Dynamometer, MRC-Skala, 6MWT) gegenüber Baseline – Bewertung von TTP und PFS mittels MRT-Volumetrie – Bewertung von TTP und PFS mittels MRT-Volumetrie: Vergleich Mirdametinib mit historischen Kontrolldaten – Effekt von Mirdametinib auf PN-assozierte Entstellungen mittels standardisierter Fotografie – Veränderung der pERK-Signale und anderer relevanter/potentieller Biomarker in Tumorbiopsien zu Baseline und Zyklus 24 – Beurteilung der selbstberichteten Gesamtschwere der Symptome und des Gesundheitszustands (PGIC, PGIS). – Bewertung der Akzeptanz der dispergierbaren Tablette (P-OMAQ) – Bewertung der volumetrischen Veränderung über die Zeit im Ziel-PN. – Bewertung der DCR (bestätigtes bestes BOR bei SD) mittels MRT-Volumetrie – Bewertung der TTR – Bewertung der Pharmakokinetik von Mirdametinib im Plasma <p>Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Die Erhebung des PedsQL erfolgte davon abweichend in Papierform während der Studienvisiten. Die Erhebung des 6MWT, der Muskelkraft und ROM sollte von einer Fachkraft für Rehabilitationsmedizin, physikalische Medizin oder Physiotherapie im Rahmen der Studienvisiten vorgenommen werden.</p> <p><i>Protokolländerungen während der Studie:</i> <i>Amendment 1 (17. Mai 2019)</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Die Beurteilung der Muskelkraft anhand der MRC-Skala wurde von einer optionalen zu einer verpflichtenden Untersuchung geändert. – Der 6MWT wurde als Untersuchungsmethode für Teilnehmende hinzugefügt, bei denen das Ziel-PN eine Beeinträchtigung der Atemwege oder der motorischen Funktion der unteren Extremitäten verursacht. – Die Entnahme von Vollblut zur pharmakodynamischen Analyse von PBMC wurde gestrichen. <p><i>Amendment 4 (17. Mai 2022)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – P-OMAQ wurde als explorativer Endpunkt zur Bewertung der Tablettenakzeptanz aufgenommen.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Diese Studie besteht aus zwei Phasen: der Behandlungsphase und der optionalen Phase zur Langzeitnachbeobachtung (LTFU); die LTFU-Phase ist derzeit noch aktiv.</p> <p>Sofern die Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren mit einem inoperablen, NF1-assoziierten PN, das eine erhebliche Morbidität verursacht in die Studie eingeschlossen. Es war geplant, etwa 100 Teilnehmende in die Studie einzuschließen (etwa 50 Teilnehmende im Alter von 2 bis 17 Jahren und 50 Teilnehmende im Alter von ≥ 18 Jahren).</p> <p><i>Sicherheits-Run-in-Kohorte der pädiatrischen Gruppe:</i> Die ersten 5 Teilnehmenden, die in die pädiatrische Kohorte eingeschlossen wurden, waren zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung zwischen 9 und 17 Jahre alt. Nach der Aufnahme dieser 5 Teilnehmenden wurde die Rekrutierung in dieser Kohorte vorübergehend ausgesetzt. Erst nach der Bewertung von mindestens 2 Zyklen kumulierter Sicherheitsdaten durch das Data Monitoring Committee (DMC) wurde die pädiatrische Kohorte wieder geöffnet und auf Teilnehmende ab einem Alter von ≥ 2 Jahren ausgeweitet.</p> <p>Insgesamt wurden 114 Personen eingeschlossen, davon 56 Patienten Alter von 2 bis 17 Jahren (Kohorte 1) und 58 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren (Kohorte 2).</p> <p>Kriterien für Therapie- oder Studienabbruch:</p> <p>Bei dauerhaftem Abbruch der Studie war eine klinische Vorstellung so zeitnah wie möglich zur letzten Dosis der Studienmedikation erforderlich, sowie das <i>Safety-Follow-Up</i> 30 Tage (± 5 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation vorgesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Progression der Erkrankung (eine Zunahme des Volumens der Zielläsion um ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert) – Auftreten eines medizinischen Umstands, der ein erhebliches Risiko darstellte und/oder die Einhaltung der Anforderungen des Protokolls nicht zuließ – Jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis (SUE), klinisch bedeutsame unerwünschte Ereignis (UE), schwere Laborwertabweichung (siehe Abbruchkriterien für Leberwerte), Begleiterkrankung, wie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Netzhautvenenverschluss (RVO) oder andere medizinische Komplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Schwangerschaft – Erfordernis einer unzulässigen Begleitmedikation – Nichteinhaltung der Protokollvorgaben oder studienbezogener Verfahren – Beendigung der Studie durch den Sponsor, das Institutional Review Board (IRB) oder die zuständige Aufsichtsbehörde – Studienaustritt jederzeit auf eigenen Wunsch möglich <p>Interimanalysen waren nicht geplant.</p> <p><i>Protokolländerungen während der Studie:</i> <i>Amendment 1 (17. Mai 2019)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Sicherheits-Run-in-Kohorte zur pädiatrischen Gruppe hinzugefügt – Die Größe des DMC wurde von „3 bis 4 Mitglieder“ auf ausdrücklich „3 Mitglieder“ geändert – Ergänzung der Kriterien für Therapie- oder Studienabbruch
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Es handelt sich um eine einarmige Studie, eine Randomisierung erfolgte daher nicht. Geplant waren etwa 100 Teilnehmende stratifiziert nach Alter in zwei Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pädiatrische Patienten, etwa 50 Teilnehmende im Alter von 2 bis 17 Jahren – Erwachsene Patienten, etwa 50 Teilnehmende im Alter von ≥ 18 Jahren <p><i>Protokolländerungen während der Studie:</i> <i>Amendment 4 (17. Mai 2022)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Text wurde ergänzt, um die unabhängige Analyse der pädiatrischen und erwachsenen Kohorten klarzustellen; ‚Strata‘ wurde durch ‚Kohorte‘ ersetzt
9	Verblindung	<p>Unverblindet, da es sich um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt.</p> <p>Potenzieller Bias wurde durch die Nutzung des BICR reduziert.</p>
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	<p>Verwendete Statistik-Programme: SAS®, Version 9.4 (oder höhere Version)</p> <p>Methoden: <i>Stichprobengröße:</i> Die Stichprobengröße der Studie basierte auf dem primären Endpunkt der ORR. Es wurde prognostiziert, dass eine beobachtete ORR von mindestens 42 % (mindestens 21 objektive Ansprechen) bei 50 behandelten erwachsenen Teilnehmern zu einer unteren</p>

		<p>Grenze des 95%-Konfidenzintervalls führen würde, die 28 % ausschließt. Dies wurde als Nachweis für eine klinisch signifikante Wirksamkeit von Mirdametinib gewertet. Dies entsprach dem Test einer Nullhypothese mit einer ORR von 23 % im Vergleich zu einer Zielrate von 43 %, mit einer Power von 80 % und einem zweiseitigen Alpha von 0,05. Ebenso würde eine ORR von 64 % (mindestens 32 objektive Ansprechen) bei 50 behandelten pädiatrischen Teilnehmern zu einer unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls führen, die 49 % ausschließt.</p> <p><i>Analysepopulation:</i></p> <p>Für die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte wird das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) der Studie ReNeu herangezogen. Dieses umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen basieren auf dem <i>Safety Analysis Set</i>. Dieses umfasst ebenfalls alle in die Studie eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und ist deckungsgleich mit dem FAS.</p> <p>Für die Auswertung des Endpunktes Objektive Ansprechrate (<i>Objective Response Rate</i>, ORR) wird ergänzend das <i>Per-Protocol Set</i> (PPS) herangezogen. Dieses schließt alle Personen des FAS ein, von denen mindestens eine Krankheitsbeurteilung nach Baseline vorliegt und bei denen keine Protokollabweichungen vorliegen.</p> <p><i>Allgemeine Methoden:</i></p> <p>Deskriptive Tabellen wurden für den Studienverlauf, demografische und krankheitsbezogene Patientencharakteristika, Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter erstellt. Für kategoriale Variablen wurden zusammenfassende Tabellen mit der Anzahl und dem Prozentsatz der Teilnehmer in jeder Kategorie des Parameters dargestellt. Für kontinuierliche Variablen wurden die Anzahl der Teilnehmer, der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung sowie die Minimal- und Maximalwerte angegeben. Zeitabhängige Ereignisdaten wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst.</p> <p>Zur Beurteilung des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde die bestätigte ORR bis zum Ende der Behandlungsphase (bewertet durch BICR) zusammen mit den entsprechenden zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen nach Clopper-Pearson sowie den p-Werten aus zweiseitigen Binomialtests für eine Stichprobe im Vergleich zu den minimal klinisch relevanten Ansprechraten (23 % bei erwachsenen und 20 % bei pädiatrischen Teilnehmern) dargestellt. Die Gesamtbewertung des primären Endpunkts basierte auf dem Ausschluss der minimal klinisch relevanten Ansprechrate durch die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls.</p> <p>Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p><i>Protokolländerungen während der Studie:</i></p> <p><i>Amendment 3 (14. Juni 2021)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Analysepopulationen wurden angepasst, um mit der Methodik einer einarmigen Studie übereinzustimmen.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Amendment 4 (17. Mai 2022)</i> – Das Konfidenzintervall wurde überarbeitet, um die Hypothesentestung abzubilden und den Umgang mit Daten ausgediehneter Teilnehmender zu präzisieren.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-20
13	Rekrutierung	Keine Angaben vorhanden.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt, fand keine Einteilung in Gruppen statt.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Insgesamt wurden 114 Personen eingeschlossen und nach Alter stratifiziert. Analysen wurden für die Kohorten und für die Gesamtpopulation durchgeführt: – Kohorte 1: Kinder und Jugendliche im Alter von 2 - 17 Jahren, von denen 100 % mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten – Kohorte 2: Erwachsene ≥ 18 Jahre, von denen 100 % mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten
a: nach TREND 2004 b: Zertifizierung gemäß Clinical Laboratory Improvement Amendments/College of American Pathologists		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

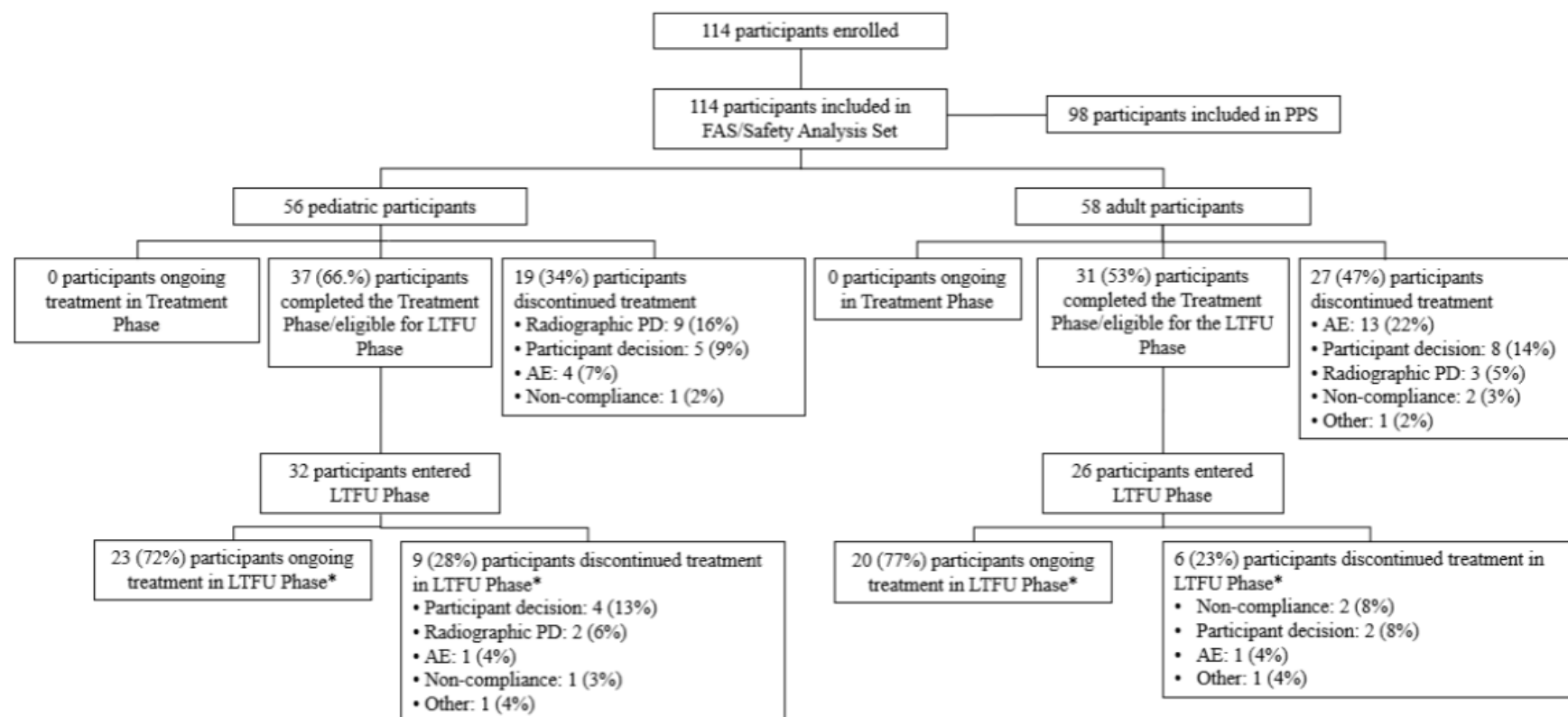


Abbildung 4-20: Patientenfluss der Studie ReNeu (MEK-NF-201)

Zum Datenschnitt vom 12. Juni 2024

*: Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die für eine Teilnahme in der LTFU-Phase in Frage kommen
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene, In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ReNeu (MEK-NF-201)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
SpringWorks Therapeutics Inc. 2024. Clinical Study Report: Mirdametinib, MEK-NF-201. A Phase 2b Trial of the MEK 1/2 Inhibitor PD-0325901 in Adult and Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1-Associated Inoperable Plexiform Neurofibromas that are Causing Significant Morbidity [36].	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

1,

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige Studie (A).

2,

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige Studie (A).

3, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene Studie (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene Studie (A).

4, Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

5, Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine nichtrandomisierte Studie (A).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** _____ Veränderung des Tumorvolumens _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumormetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorvolumens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Veränderung des Tumorvolumens insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____ Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate, ORR*) _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorummens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Veränderung des Tumorummens insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____ Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorummens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Veränderung des Tumorummens insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____ Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate, DCR*) _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorummens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Veränderung des Tumorummens insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____ Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response, TTR*) _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumolvolumetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumolvolumens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Veränderung des Tumolvolumens insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____ Zeit bis zur Progression (*Time to Progression*, TTP) _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorummens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Veränderung des Tumorummens insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____ Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung: Die Endpunkterhebung beruht auf der MRT-basierten Tumorummetrie und anschließender Bewertung durch ein BICR anhand der Kriterien nach REiNS. Dieses Vorgehen gewährleistet trotz des einarmigen Studiendesigns eine objektive Erfassung des Tumorummens und die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Veränderung des Tumorummens insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____ *Numeric Rating Scale-11 (NRS-11)* _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Während der Studienvisiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden. Altersspezifische Instrumente wurden während des Screenings festgelegt und während des gesamten Erhebungszeitraums beibehalten.

Endpunkt: _____ *Pain Interference Index (PII)* _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Während der Studienvisiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden. Altersspezifische Instrumente wurden während des Screenings festgelegt und während des gesamten Erhebungszeitraums beibehalten.

Endpunkt: _____ PROMIS _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Während der Studienvisiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden. Altersspezifische Instrumente wurden während des Screenings festgelegt und während des gesamten Erhebungszeitraums beibehalten.

Endpunkt: _____ PROMIS _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch**Endpunkt:** _____ *Patient Global Impression of Severity (PGIS)* _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Während der Studienvisiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden. Altersspezifische Instrumente wurden während des Screenings festgelegt und während des gesamten Erhebungszeitraums beibehalten.

Endpunkt: _____ *Patient Global Impression of Change (PGIC)* _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Während der Studienvisiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden. Altersspezifische Instrumente wurden während des Screenings festgelegt und während des gesamten Erhebungszeitraums beibehalten.

Endpunkt: _____ 6-Minuten-Gehtest (*6-Minute Walk Test*, 6MWT) _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Objektive Erhebung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels der zurückgelegten Gehstrecke. Der Untersuchungsablauf erfolgt im Rahmen der Studie nach einer standardisierten Vorgehensweise.

Endpunkt: _____ *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)* _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde zu Beginn der Studie ein elektronisches Gerät (ePRO) an alle Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlichen Vertreter ausgehändigt. Dieses war so

programmiert, dass die jeweiligen Fragebögen in einer bestimmten Reihenfolge und zu festgelegten Zeitpunkten abgefragt wurden. Während der Studienvisiten wurden die Fragebögen vor Durchführung aller weiterer Untersuchungen und über einen standardisierten Ablauf erhoben, um eine Verzerrung und Beeinflussung durch das Studienpersonal zu vermeiden. Altersspezifische Instrumente wurden während des Screenings festgelegt und während des gesamten Erhebungszeitraums beibehalten.

Endpunkt: _____ Sicherheit _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Die Bewertung des Endpunktes Sicherheit beruht auf den erhobenen UE und SUE. Diese werden über ein standardisiertes eCRF erfasst und anhand wissenschaftlicher Konventionen kodiert und bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1,

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2,

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4, Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d, h, vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil, Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B,3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5, Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A,4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Supportivanalysen

Dieser Anhang wird als zusätzliches Dokument beigelegt.

Anhang 4-H: Analysen des Datenschnitts vom 20. September 2023

Dieser Anhang wird als zusätzliches Dokument beigelegt.