

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Mirdametinib

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	16
2.3.1 Mortalität	17
2.3.2 Morbidität	17
2.3.3 Lebensqualität	24
2.3.4 Sicherheit	26
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	28
2.4 Statistische Methoden	30
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	32
2.6 Indirekter Vergleich	32
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	34
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	34
3.2 Mortalität	39
3.3 Morbidität	39
3.4 Lebensqualität	39
3.5 Sicherheit	40
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	45
4.1 Design und Methodik der Studie	45
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation	48
4.3 Mortalität	49
4.4 Morbidität	49
4.5 Lebensqualität	49
4.6 Sicherheit	50
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	52
Referenzen	53
Anhang	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Empfohlene Dosis von Mirdametinib basierend auf der Körperoberfläche	7
Tabelle 2:	Übersicht über die Studienbasis.....	8
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie ReNeu.....	9
Tabelle 4:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ReNeu.....	13
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention der Studie ReNeu	14
Tabelle 6:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ReNeu.....	16
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ReNeu	28
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben; Studie ReNeu (Datenschnitt: 12.06.2024)	34
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ReNeu, FAS (Datenschnitt 12.06.2024).....	36
Tabelle 10:	Veränderung des PedsQL (Selbstbericht) zu Zyklus 13 gegenüber Baseline, Responderanalyse; Studie ReNeu, Teilpopulation des FAS (KuJ \geq 5 Jahre) (Datenschnitt: 12.06.2024).....	39
Tabelle 11:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie ReNeu, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.06.2024)	40
Tabelle 12:	UE mit Inzidenz \geq 10 % oder 10 Personen in einer der beiden Kohorten oder der Gesamtpopulation; Studie ReNeu, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.06.2024)	40
Tabelle 13:	Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei \geq 5 % der Personen in einer der beiden Kohorten oder der Gesamtpopulation aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ReNeu, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.06.2024)	43
Tabelle 14:	UESI; Studie ReNeu, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.06.2024).....	44
Tabelle 15:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ReNeu	52
Tabelle 16:	Veränderung des Tumorvolumens; Studie ReNeu, FAS (Datenschnitt 12.06.2024).....	56
Tabelle 17:	Bestätigte ORR; Studie ReNeu, FAS (Datenschnitt: 12.06.2024).....	57
Tabelle 18:	PFS; Studie ReNeu, FAS (Datenschnitt: 12.06.2024).....	57
Tabelle 19:	Veränderung im 6MWT; Studie ReNeu, Teilpopulation des FAS (Teilnehmende mit Ziel-PN, das zu einer Funktionsstörung der Atemwege oder der unteren Extremitäten führt) (Datenschnitt: 12.06.2024)	58

Abkürzungsverzeichnis

6MWT	6-Minuten-Gehtest (6-Minute Walk Test)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATS	American Thoracic Society
BICR	Blinded Independent Central Review
BID	zweimal täglich (bis in die)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DOOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KuJ	Kinder und Jugendliche
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MMT	Manueller Muskeltest
MRC-Skala	Medical Research Council Muscle Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIH	National Institutes of Health
NRS	Numeric Rating Scale
ORR	Objektive Ansprechraten (Objective Response Rate)
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PII	Pain Interference Index
PN	Plexiformes Neurofibrom
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient-Reported Outcome
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

pU	pharmazeutischer Unternehmer
REiNS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TTP	Zeit bis zur Progression (Time to Progression)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Mirdametinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mirdametinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Mirdametinib in seiner Sitzung am 9. Dezember 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Oktober 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Mirdametinib (Ezmekly®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [20,21]:

Monotherapie von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus zweimal täglich (BID; etwa alle 12 Stunden) 2 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Die Höchstdosis ist 4 mg BID (siehe Tabelle 1). Die empfohlene Dosis für Patientinnen und Patienten mit einer KOF unter 0,40 m² ist nicht festgestellt worden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosis von Mirdametinib basierend auf der Körperoberfläche

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

Die Einnahme erfolgt peroral in Form von Hartkapseln (1 mg und 2 mg). Für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und für Personen, die nicht in der Lage sind ganze Kapseln zu schlucken, stehen Tabletten (1 mg) zur Herstellung einer Suspension zur Verfügung, die in Wasser aufgelöst werden können.

Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Mirdametinib fortgeführt werden bis zur Progression der PN oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 2: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
ReNeu (MEK-NF-201) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
NF-106 ²⁾	Ja	Nein	Nein	Behandlungsschema weicht von FI ab, keine Darstellung in Modul 4.
Studien zu externen Kontrollen				
ReNeu (MEK-NF-201) ³⁾	Ja	Nein	Nein	Siehe Kapitel 2.6.

¹⁾ Pivale Studie gemäß EPAR.

²⁾ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend zu den Zulassungsstudien berücksichtigt. Das Behandlungsschema weicht von dem in der FI ab. In der Studie sollten alle Teilnehmenden bis Zyklus 8 behandelt werden, sofern die Erkrankung stabil blieb. Nach Zyklus 8 sollte eine Weiterbehandlung nur erfolgen, wenn eine Tumorvolumen-Reduktion ≥ 15 % vorlag sowie nach Zyklus 12 nur dann, wenn eine Tumorvolumen-Reduktion ≥ 20 % vorlag. In der FI wird das Fortsetzen der Behandlung nicht an ein Ansprechen gekoppelt; stattdessen soll Mirdametinib verabreicht werden bis zur Progression der PN oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität. Der pU selbst hat die Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und dementsprechend nicht in Modul 4 dargestellt (Ausschlussgrund: Patientenpopulation ist nicht vollständig abgebildet).

³⁾ Bei dem indirekten Vergleich handelt es sich nicht um eine eigenständige Studie, es werden keine eigenen Studienunterlagen vorgelegt. Eine Beschreibung des Vorgehens erfolgt innerhalb eines Addendums zum SAP (31.10.2023) der Studie ReNeu.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Mirdametinib herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Mirdametinib [16,17,18]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ReNeu (MEK-NF-201) [19,22,23,24]
- Studienprotokolle der Studien 01-C-0222 und 08-C-0079 [14,15]
- Fachinformation zu Mirdametinib [20,21]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Mirdametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Studie ReNeu (MEK-NF-201). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 3 und Tabelle 5 charakterisiert.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie ReNeu

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Einarmige, unverblindete, multizentrische, longitudinale Phase-IIb-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mirdametinib bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten (≥ 2 Jahren) mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei NF1.</p> <p>Die eingeschlossenen Personen sollten nach Alter stratifiziert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren¹⁾ • Kohorte 2: Erwachsene ≥ 18 Jahre <p>Es sollten etwa 100 Teilnehmende eingeschlossen werden, davon etwa 50 in Kohorte 1 und etwa 50 in Kohorte 2.</p> <p><u>Die Studie war in folgende Phasen unterteilt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: 45 Tage vor Verabreichung der ersten Studiendosis²⁾ • Hauptbehandlungsphase: 24 Zyklen (je 3 Wochen Behandlung u. 1 Woche Pause) • Optionale Langzeitbehandlungsphase <p>Teilnehmende, die Zyklus 24 der Hauptbehandlungsphase abgeschlossen hatten und keine Abbruchkriterien³⁾ erfüllten, waren berechtigt, an der Langzeitbehandlungsphase teilzunehmen. Teilnehmende, die dafür geeignet waren, setzten die Einnahme der zuletzt in der Hauptbehandlungsphase verabreichten Dosis im intermittierenden Dosierungsschema in 28-Tage-Zyklen fort. Die Teilnehmenden verbleiben in der Langzeitbehandlungsphase, bis ein Abbruchkriterium erfüllt ist oder Mirdametinib kommerziell verfügbar wird.</p> <p><u>Dauer der Nachbeobachtung</u></p> <p>Sowohl in der Hauptbehandlungs- als auch in der Langzeitbehandlungsphase, sollten bei Abbruch der Studienmedikation zwei finale Assessments erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ET-Visite (möglichst zeitnah zum Behandlungsabbruch) • Sicherheits-Follow-up: 30 (+ 5) Tage <p>Das Sicherheits-Follow-up sollte ebenso erfolgen, wenn nach der letzten Studiendosis in der Hauptbehandlungsphase kein Wechsel in die Langzeitbehandlungsphase erfolgte.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 2 Jahre. • Klinisch gesicherte Diagnose von NF1 ODER eine durch ein zertifiziertes Labor festgestellte Keimbahnmutation im NF1-Gen. Gemäß NIH-Konsensuskriterien musste neben einem PN mind. ein weiteres der folgenden diagnostischen Kriterien vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken (> 5 mm Durchmesser bei präpubertären bzw. > 15 mm bei postpubertären Personen) ◦ Sommersprossen in der Achsel- oder Leistenregion ◦ Optikusgliom ◦ 2 oder mehr Lisch-Knötchen ◦ 1 charakteristische Knochenläsion (z. B. Dysplasie des Keilbeins oder Verdünnung der langen Röhrenknochen) ◦ Verwandte Person ersten Grades mit NF1 • Erhebliche Morbidität durch eine Zielläsion/PN, dazu gehörten u. a.: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Kopf- und Halsläsionen, die Atemwege oder große Gefäße beeinträchtigen

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Läsionen des Brachial- oder Lumbalplexus, die Nervenschäden und Funktionsverlust verursachen ○ 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 ○ Läsionen der Extremitäten, die eine Hypertrophie der Gliedmaßen oder einen Funktionsverlust verursachen ○ Schmerzhafte Läsionen ○ Paraspinale PN⁴⁾ <p>Die Zielläsion, definiert als das klinisch relevanteste PN, musste als inoperabel gelten, d. h. die vollständige Resektion des Tumors war nicht ohne ein erhebliches Morbiditätsrisiko durchzuführen (z. B. aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, Invasivität oder hoher Vaskularität des PN) oder eine Operation wurde abgelehnt. Patientinnen und 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> <ul style="list-style-type: none"> ● Die Zielläsion musste für die volumetrische MRT-Messung geeignet sein, d. h. sie musste auf mind. 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 den REiNS-Kriterien analysierbar sein, vor Verabreichung der ersten Dosis innerhalb der Studie ein Volumen von mind. 5 ml haben und als „typisches PN“, „noduläres PN“, oder „solitär noduläres PN“ klassifiziert worden sein. ● 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 2–17 Jahren war die Durchführung einer Biopsie nicht nötig, es sei denn, es bestand eine klinische Indikation zur Gewinnung von frischem Tumorgewebe. ● Performance-Status⁵⁾: <ul style="list-style-type: none"> ○ Teilnehmende ≥ 16 Jahre: Karnofsky-Index $\geq 50\%$ ○ Teilnehmende < 16 Jahre: Lansky-Index $\geq 50\%$ ● Geeignete Organ- und Knochenmarkfunktion, wenn folgende Laborwerte gegeben waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 Zellen/μl ○ Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^3$/μl ○ 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 Serumkreatinin-Wert vorliegen ● ≥ 10 kg Körbergewicht bei Einverständniserklärung. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ALAT $> 2,0 \times$ ULN. ● Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN⁶⁾ beim Screening. ● Aktive Nebenschilddrüsenerkrankung, eine Hyperphosphatämie (Serumphosphat $> 1 \times$ ULN) oder ein Produkt aus Serumkalzium (mg/dl) \times Serumphosphat (mg/dl) > 70 beim Screening. ● Jede klinisch signifikante aktive oder bekannte Lebererkrankung in der Vorgesichte oder bekannte hepatische oder biliäre Anomalien (mit Ausnahme des Gilbert-Syndroms oder asymptomatischer Gallensteine).

Charakteris-tikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphom, Leukämie oder jegliche andere maligne Erkrankung (einschl. malignes Gliom oder MPNST) innerhalb der letzten 5 Jahre, mit Ausnahme von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen der Haut, die reseziert wurden und bei denen seit 3 Jahren kein Hinweis auf eine metastasierte Erkrankung besteht. • Anzeichen eines aktiven Optikusglioms oder eines anderen niedriggradigen Glioms, das eine Behandlung mit Chemotherapie oder Strahlentherapie erfordert⁷⁾. • Verlängerung der QT-Zeit beim Screening. • Eine der folgenden Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten (24 Wochen) vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung: klinisch signifikante Herzkrankung; Herzinfarkt; schwere oder instabile Angina pectoris; koronare oder periphere Bypass-Operation; Schlaganfall; transitorische ischämische Attacke; symptomatische Lungenembolie. • LVEF < 55 % beim Screening oder innerhalb von 3 Jahren vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung oder eine bekannte Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz. • Bekannte Vorgeschichte oder Anzeichen einer Netzhauterkrankung bei augenärztlicher Untersuchung, die als Risikofaktor für zentrale seröse Retinopathie, Netzhautvenenverschluss oder neovaskuläre Makuladegeneration angesehen wurde oder einer der folgenden Risikofaktoren für einen Netzhautvenenverschluss: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Intraokularer Druck > 21 mmHg ◦ Gesamtcholesterin im Serum > 300 mg/dl ◦ Serumtriglyceride > 300 mg/dl ◦ Hyperglykämie (nüchtern gemessener Blutzucker > 125 mg/dl oder zufällig gemessener Blutzucker > 200 mg/dl) ◦ Altersabhängige Hypertonie: Teilnehmende im Alter ≥ 13 Jahren mit einem Blutdruck ≥ 140/90 mmHg, ◦ Teilnehmende im Alter ≤ 12 Jahren mit einem Blutdruckwert ≥ dem 95. Perzentil für das jeweilige Alter plus 12 mmHg. • Bekanntes Malabsorptionssyndrom oder bereits bestehende gastrointestinale Erkrankung, die die Aufnahme von Mirdametinib beeinträchtigen könnte. Die Verabreichung von Mirdametinib über eine nasogastrale Sonde oder eine PEG-Sonde war nicht zulässig. • Erhalt einer NF1-PN ausgerichteten Therapie (z. B. Farnesyltransferase-Inhibitoren, Kinase-Inhibitoren) innerhalb von 45 Tagen (oder innerhalb von 5,5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war) vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Alle Nebenwirkungen aus vorherigen Therapien mussten sich auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert zurückgebildet haben. • Vorherige oder bestehende Behandlung mit Mirdametinib oder einem anderen MEK1/2-Inhibitor. • Systemische, inhalative oder okuläre Glucocorticoid-Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Studiendosis.⁸⁾ • Strahlentherapie innerhalb der letzten 6 Monate vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung oder eine Strahlentherapie im Bereich der Augenhöhle (Orbita) zu irgendeinem Zeitpunkt.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = k. A. Eingeschlossen: N = 114 Kohorte 1: N = 56 Kohorte 2: N = 58</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren Die Studie wurde an 50 Studienzentren in den USA durchgeführt.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person eingeschlossen: 21.10.2019 • Die Hauptbehandlungsphase der Studie ist abgeschlossen (Datum unbekannt), die Langzeitbehandlungsphase ist derzeit noch aktiv bis voraussichtlich 22.12.2028. <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20.09.2023 (primärer Datenschnitt; nicht prä-definiert, Anlass unklar) • 12.06.2024 (von der EMA angefordert) • Geplant: 22.12.2028 (von der EMA angefordert)
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Objektive Ansprechraten (ORR)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit (UE) • DOR • Lebensqualität (PedsQL) • Schmerzen (NRS-11 und PII) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionen/Mobilität (PROMIS, Dynamometer, MRC-Skala, 6MWT) • TTP und PFS mittels MRT-Volumetrie • TTP und PFS mittels MRT-Volumetrie: Vergleich Mirdametinib mit historischen Kontrolldaten • PN-assoziierte Entstellungen mittels standardisierter Fotografie • Veränderung der pERK-Signale und anderer relevanter/potentieller Biomarker in Tumorbiopsien • Beurteilung der selbstberichteten Gesamtschwere der Symptome und des Gesundheitszustands (PGI-S, PGI-C) • Akzeptanz der dispersierbaren Tablette (P-OMAQ) • Volumetrische Veränderung über die Zeit im Ziel-PN • DCR mittels MRT-Volumetrie • TTR • Pharmakokinetik im Plasma

¹⁾ Sicherheits-Run-in der pädiatrischen Kohorte: Die ersten 5 Teilnehmenden, die in die pädiatrische Kohorte eingeschlossen wurden, mussten zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung zwischen 9 und 17 Jahre alt sein. Nach der Aufnahme dieser 5 Teilnehmenden sollte die Rekrutierung in der pädiatrischen Kohorte vorübergehend ausgesetzt werden. Erst nach der Bewertung von mind. 2 Zyklen kumulierter Sicherheitsdaten durch das DMC wurde die pädiatrische Kohorte wieder geöffnet und auf Teilnehmende ab einem Alter ≥ 2 Jahren ausgeweitet.

²⁾ Personen, die das Screening nicht bestanden, konnten unter Rücksprache mit dem medizinischen Monitor jederzeit erneut gescreent werden, ohne eine festgelegte Begrenzung der Häufigkeit der Re-Screenings. Dafür mussten alle Screening-Untersuchungen wiederholt werden, mit Ausnahme der Bildgebung, des EKG und der augenärztlichen Untersuchung, die nur wiederholt werden sollten, wenn die Untersuchungen mehr als 45 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung durchgeführt worden waren.

³⁾ Abbruchkriterien waren: Progression der Erkrankung (eine Zunahme des Volumens des Ziel-PN 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 SUE, klinisch bedeutsame UE, schwere Laborwertabweichung, Begleiterkrankung, wie Netzhautvenenverschluss (RVO) oder andere medizinische Komplikationen; Schwangerschaft; Erfordernis einer unzulässigen Begleitmedikation; Nichteinhaltung der Protokollvorgaben oder

studienbezogener Verfahren; Beendigung der Studie durch den Sponsor, das IRB oder die zuständige Aufsichtsbehörde; Studienaustritt auf eigenen Wunsch.

- ⁴⁾ Eine histologische Bestätigung des Tumors war nicht erforderlich, wenn klinische und radiologische Befunde konsistent waren. Die histologische Bestätigung sollte jedoch in Betracht gezogen werden, wenn eine maligne Transformation eines PN klinisch vermutet wurde.
- ⁵⁾ Teilnehmende, die aufgrund von Lähmungen nicht gehen konnten, aber aufrecht in einem Rollstuhl saßen, wurden für die Bewertung der Funktion als nicht bettlägerig („ambulatory“) betrachtet.
- ⁶⁾ Ein isoliert erhöhter Bilirubinwert $> 1,5 \times ULN$ war akzeptabel, sofern eine Fraktionierung erfolgt war und das direkte Bilirubin $< 35\%$ betrug.
- ⁷⁾ Personen, 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.
- ⁸⁾ Ausnahme: Teilnehmende mit endokrinen Erkrankungen, die – falls erforderlich – physiologische oder Stressdosen von Steroiden erhalten durften.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; ALAT: Alanin-Aminotransferase; DCR: Krankheitskontrollrate; DMC: Data Monitoring Committee; DOR: Dauer des Ansprechens; EMA: European Medicines Agency; ET: Early Termination; IRB: Institutional Review Board; k. A.: keine Angabe; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; MPNST: Maligner peripherer Nervenscheidenentumor; MRC-Skala: Medical Research Council Muscle Scale; MRT: Magnetresonanztomographie; NF1: Neurofibromatose Typ 1; NIH: National Institutes of Health; NRS: Numeric Rating Scale; PEG: Perkutane endoskopische Gastrostomie; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PEG: Perkutane endoskopische Gastrostomie; pERK: Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PII: Pain Interference Index; PN: Plexiformes Neurofibrom; P-OMAQ: Pediatric Oral Medicines Acceptability Questionnaire; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; RVO: Retinaler Venenverschluss; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Zeit bis zur Progression; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Protokolländerungen

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 06.03.2019 vorgenommen. Drei dieser Amendments lagen nach dem Einschluss der ersten Studienperson am 21.10.2019. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ReNeu

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2 vom 05.05.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.) ¹⁾	<p><u>In Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Beurteilung der EKG-Historie anhand LVEF wurde auf die 3 Jahre vor der Studienteilnahme beschränkt, zuvor galt eine dokumentierte LVEF $< 55\%$ zu jeglichem Zeitpunkt als Ausschlusskriterium. • Eine Vorbehandlung mit jeglichen MEK-Inhibitoren war nun zu jedem Zeitpunkt unzulässig; zuvor musste die Behandlung mit MEK-Inhibitoren zum Zeitpunkt der ersten Dosis des Studienmedikaments lediglich mind. 28 Tage zurückliegen, nur eine Vorbehandlung mit Mirdametinib war zu jeglichem Zeitpunkt ausgeschlossen. • Verlängerung der Screening-Phase von 28 auf 45 Tage. <p><u>In Bezug auf Endpunkte</u></p> <p>Die Kriterien für Hauterkrankungen, die als UESI gemeldet werden müssen, wurden von Grad ≥ 2 auf Grad ≥ 3 geändert.</p>
Version 3 vom 14.06.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.) ¹⁾	<p><u>In Bezug auf die Intervention</u></p> <p>Die Langzeitbehandlungsphase wurde hinzugefügt.</p>

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 4 vom 17.05.2022 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: 114) ¹⁾	<p><u>In Bezug auf die Intervention</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In vorigen Versionen des Protokolls war nach einer erfolgten Dosisreduktion eine erneute Dosisescalation ausgeschlossen. Nun ist eine erneute Dosisescalation nach erfolgter Reduktion möglich, wenn sich die KOF erhöht. • Häufigere Überwachung der okulären Toxizität bei Auftreten eines beobachteten okulären UE (alle 2 bis 4 Wochen statt zuvor monatlich).

¹⁾ Unter Protokoll-Amendment Version 1 (hier nicht abgebildet) wurden insgesamt 63 Personen eingeschlossen, unter Protokoll-Amendment Version 2 insgesamt 110 Personen, unter Protokoll-Amendment Version 3 insgesamt 14 Personen und unter Protokoll-Amendment Version 4 keine Person. Dies ergibt über alle Protokoll-Versionen hinweg 187 eingeschlossene Personen, laut CSR wurden jedoch nur 114 Personen final in die Studie eingeschlossen. Eine Begründung für diese Diskrepanz (bspw. nachträglicher Ausschluss aufgrund des Nicht-Erfüllens der Einschlusskriterien) kann den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

Abkürzungen: CSR: Clinical Study Report; k. A.: keine Angabe; KOF: Körperoberfläche; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studie ReNeu

Intervention
<p>Mirdametinib</p> <p><u>Darreichungsform:</u> Oral als Hartkapsel (1 mg und 2 mg) oder als dispergierbare Tablette (0,5 mg¹⁾ und 1 mg).</p> <p><u>Dosierung:</u> Nach Möglichkeit 2 mg/m² KOF BID (max. 4 mg BID). Einnahme von > 150 %²⁾ der KOF-basierten Tagesdosis innerhalb von 24 Stunden gilt als Überdosierung.</p> <p>Für Hartkapseln gilt unterteilt nach KOF (m²):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,4–0,69: 1 mg BID • 0,7–1,04: 2 mg BID • 1,05–1,49: 3 mg BID • ≥ 1,5: 4 mg BID <p>Für dispergierbare Tabletten³⁾ gilt unterteilt nach KOF (m²)⁴⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,4–0,59: 1 mg BID • 0,6–0,79: 1,5 mg BID • 0,8–0,99: 2 mg BID • 1,0–1,39: 2,5 mg BID • 1,4–1,59: 3 mg BID • 1,6–1,69: 3,5 mg BID • ≥ 1,7: 4 mg BID <p><u>Dosierschema:</u> Zyklisch; 3 Wochen Behandlung + 1 Woche Behandlungspause. Alle Teilnehmenden verabreichen sich die Studienmedikation selbst BID etwa alle 12 Stunden⁵⁾, unabhängig von der Nahrungsaufnahme.</p> <p>Dosisunterbrechungen und -anpassungen</p> <p>Im Falle einer signifikanten Toxizität⁶⁾ soll die Intervention unterbrochen und/oder die Dosis reduziert werden, bis die Toxizität auf ≤ Grad 1 oder Baseline zurückgeht. Nach einer Unterbrechung von 14 Tagen darf die Studienbehandlung wieder aufgenommen werden. Eine Unterbrechung der Intervention von > 14 Tagen aufgrund einer Toxizität kann einen dauerhaften Abbruch der Intervention erforderlich machen.</p> <p>Nach der Unterbrechung kann die Studienbehandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Nach einer Dosisreduktion ist eine erneute Erhöhung der Dosis lediglich aufgrund einer Änderung der KOF zulässig.⁷⁾</p>

Intervention
Dauerhafter Abbruch der Studienmedikation bei <ul style="list-style-type: none"> • Progression der Erkrankung (Zunahme des Volumens der Zielläsion um $\geq 20\%$ im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt durch ein zentrales radiologisches Review). • Auftreten eines medizinischen Umstands, der ein erhebliches Risiko darstellte und/oder die Einhaltung der Anforderungen des Protokolls nicht zuließ. • Jedes SUE, klinisch bedeutsame UE, schwere Laborwertabweichung, Begleiterkrankung, wie Netzhautvenenverschluss (Retinaler Venenverschluss) oder andere medizinische Komplikationen. • Schwangerschaft. • Erfordernis einer unzulässigen Begleitmedikation. • Nichteinhaltung der Protokollvorgaben oder studienbezogener Verfahren. • Beendigung der Studie durch den Sponsor, das IRB oder die zuständige Aufsichtsbehörde.
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche gegen NF1-assoziierte Tumore (wie bspw. Optikusgliome) gerichtete Behandlung (z. B. Biologika, Chemo- oder Radiotherapie). • Systemisch wirkende, inhalative oder okulare Glucocorticoide ab 14 Tage vor Beginn der Hauptbehandlungsphase, Ausnahmen sind im Protokoll festgelegt.
Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika • Transfusionsbehandlungen • Antiemetika • Allgemeine supportive Versorgung

¹⁾ Für die dispergierbaren Tabletten mit Dosisstärke 0,5 mg wurde gemäß EPAR keine Zulassung beantragt.

²⁾ In Modul 4 ist abweichend zum Studienprotokoll und zum CSR angegeben, dass die Einnahme von $\geq 150\%$ der KOF-basierten Tagesdosis innerhalb von 24 Stunden als Überdosierung galt.

³⁾ Zur Herstellung einer Suspension für Kinder, die noch nicht in der Lage sind, Kapseln im Ganzen zu Schlucken. Da die dispergierbaren Tabletten und die Hartkapseln in unterschiedlichen Wirkstärken verfügbar sind, kann die Einzeldosis bezogen auf die KOF variieren, wobei die ungefähre Gesamtdosis pro KOF mit $2 \text{ mg}/\text{m}^2$ zwischen den Darreichungsformen gleich ist.

⁴⁾ Abweichung zur Fachinformation: Für die 0,5mg-Tablettenformulierung wurde keine Marktzulassung beantragt, in der Fachinformation wird daher ein einheitliches Nomogramm für die Kapsel- und Tabletten-formulierung vorgeschlagen. Die Dosierung der Tablettenformulierung in der Studie wird als ausreichend vergleichbar zur Fachinformation eingestuft; die angestrebte Dosierung von ca. $2 \text{ mg}/\text{m}^2$ KOF BID wird eingehalten.

⁵⁾ Bei Versäumnis einer geplanten Dosis kann die geplante Dosis innerhalb von 6 Stunden nachträglich eingenommen und die Studienbehandlung gemäß dem normalen Verabreichungsplan fortgesetzt werden. Wenn seit dem Zeitpunkt der geplanten Einnahme mehr als 6 Stunden vergangen sind, soll die versäumte Dosis nicht nachgeholt und die Studienbehandlung wie vorgeschrieben fortgesetzt werden.

⁶⁾ Im Studienprotokoll sind spezifische Kriterien festgelegt hinsichtlich einer temporären oder dauerhaften Unterbrechung der Intervention aufgrund okularer, neurologischer, muskuloskelettaler, dermatologischer, kardiologischer, hepato-logischer oder sonstiger Toxizität/UE.

⁷⁾ Tritt die gleiche Toxizitätsstufe bei der reduzierten Dosis erneut auf und wird das UE als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend angesehen, kann die Studienperson nach prüfärztlichem Ermessen und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor und dem Sponsor aus der Studie genommen werden.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; CSR: Clinical Study Report; EPAR: European Public Assessment Report; IRB: Institutional Review Board; KOF: Körperoberfläche; NF1: Neurofibromatose Typ 1; S(UE): (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 3) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ReNeu

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Nein	Nein ²⁾
Tumoransprechen	Morbidität	Ja	Nein ²⁾
• Veränderung des Tumorvolumens		Ja	Nein ²⁾
• ORR ³⁾		Ja	Nein
• DOR		Ja	Nein
• DCR		Ja	Nein
• TTR		Ja	Nein
Progression		Ja	Nein ²⁾
• PFS		Ja	Nein
• TTP		Ja	Nein
Schmerzen		Ja	Nein ⁴⁾
• NRS-11		Ja	Nein ⁴⁾
• PII		Ja	Nein
Motorik		Ja	Nein ⁴⁾
• PROMIS		Ja	Nein
• Muskelkraft		Ja	Nein
Allgemeiner Gesundheitszustand		Ja	Nein ⁴⁾
• PGI-S		Ja	Nein ⁴⁾
• PGI-C		Ja	Nein ²⁾
• 6MWT		Ja	Nein ²⁾
PedsQL	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Als SUE im Rahmen der Sicherheit erfasst.

²⁾ Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

³⁾ Primärer Endpunkt.

⁴⁾ Der Endpunkt wird aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 70 %) zu Zyklus 13 (präspezifizierter Auswertungszeitpunkt für die PRO gemäß SAP) nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Auf eine weitere Beschreibung des Endpunkts wird daher verzichtet. Grundsätzlich zeigt sich eine starke Heterogenität in den Rückläufen, wobei die Zeitpunkte (Zyklen), zu denen die Rücklaufquoten noch über 70 % lagen, stark zwischen den Endpunkten sowie innerhalb eines Endpunkts zwischen den Kohorten variierten.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; NRS: Numeric Rating Scale; ORR: Objektive Ansprechraten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PII: Pain Interference Index; PRO: Patient-Reported Outcome; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Zeit bis zur Progression; TTR: Zeit bis zum Ansprechen.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Aus Transparenzgründen erfolgt eine Darstellung im Anhang.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden als SUE im Rahmen der Sicherheit kontinuierlich ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 30 (+ 5) Tage nach der letzten Studiendosis erhoben. Ausgenommen waren Todesfälle, bei denen kein Zusammenhang mit einem als im Studienprotokoll als UE definierten Ereignis gesehen wurde (z. B. Todesfälle infolge einer Progression der Grundkrankung).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht adäquat. Todesfälle sollten lediglich erfasst werden, wenn ein Zusammenhang mit einem vorausgehenden UE gesehen wurde. Todesfälle aufgrund von Krankheitsprogression, aber auch Todesfälle ohne erkennbares vorausgegangenes UE gemäß Studiendefinition waren davon explizit ausgenommen. Darüber hinaus war die Erfassung zeitlich begrenzt. Bei Studienabbrüchen erfolgte eine Sicherheits-Follow-up 30 (+ 5) Tage nach der letzten Studiendosis. Eine längere Erfassung von Todesfällen war nicht vorgesehen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Aufgrund der Beschränkung der erfassten Todesfälle auf „Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge“ und aufgrund der Erfassung bis lediglich 30 (+ 5) Tage nach Studienabbruch, wird der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung als nicht valide eingeschätzt. Der Endpunkt wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen; aus Transparenzgründen erfolgt eine Darstellung im Anhang.

2.3.2 Morbidität

Tumoransprechen

Veränderung des Tumorvolumens

Der Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Veränderung des Tumorvolumens (in ml) war definiert als die Veränderung des Volumens der Zielläsion gegenüber Baseline, gemessen mittels Magnetresonanztomographie (MRT).

Die Zielläsion war definiert als das PN, das durch das ärztliche Prüfpersonal als klinisch am relevantesten eingeschätzt wurde und nach den Kriterien der „Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis“ (REiNS) für die MRT-basierte Volumetrie geeignet war. Für Patientinnen und Patienten, die ausschließlich wegen einer durch PN verursachten Entstellung in die Studie eingeschlossen wurden, war die Auswahl der Zielläsion beschränkt auf Tumore im Hals- und Nackenbereich sowie in anderen Körperbereichen, die nicht durch Kleidung bedeckt werden können.

Das Tumorvolumen der Zielläsion wurde mittels MRT bestimmt. Vor Studienbeginn wurden die Studienzentren in Bezug auf die Erhebung geschult. Zudem existierte gemäß Studienprotokoll ein Handbuch für die Durchführung der MRT-Messungen, welches jedoch nicht vorgelegt wurde. Bei Teilnehmenden mit klinischem Verdacht auf ein Fortschreiten der Erkrankung sollte die volumetrische MRT-Analyse gegebenenfalls früher als im Protokoll vorgesehen durchgeführt werden.

Das Auslesen der MRT-Scans zur Bestimmung des Tumorvolumens und dessen Veränderung gegenüber Baseline erfolgte durch ein „Blinded Independent Central Review“ (BICR), d. h. die Studienzentren übermittelten während der gesamten Studie sämtliche MRT-Aufnahmen zur radiologischen Beurteilung an eine zentrale Stelle. Dort erfolgte die Bewertung des Tumorvolumens durch zwei unabhängige Gutachter. Wenn die Bewertungen der beiden Gutachter voneinander abwichen, wurde ein dritter, ebenfalls unabhängiger Gutachter hinzugezogen, der entschied, welche der beiden Bewertungen das Tumorvolumen besser widerspiegeln, und für die Auswertung herangezogen wurde.

Das bei der Screening-Visite gemessene Volumen diente als Baseline-Wert. Die prozentuale Veränderung gegenüber Baseline für den entsprechenden Zyklus X wurde berechnet. Die Berechnung basierte auf dem Mittelwert der von beiden Gutachtern ermittelten Volumina. Bei diskrepanten Bewertungen der beiden Gutachter wurde das Volumen des finalen Urteils durch den dritten Gutachter ausgewählt.

Laut SAP sollte für die Auswertung sowohl die absolute als auch die prozentuale Änderung gegenüber Baseline berechnet werden. Die prozentuale Veränderung des Tumorvolumens wurde mittels „Mixed Model Repeated Measures“ (MMRM) analysiert. Darüber hinaus sollte die beste prozentuale Reduktion des Tumorvolumens und die Zeit bis zur besten prozentualen Reduktion (in Monaten) ermittelt werden. In Modul 4 werden zusätzlich Post-hoc-Responderanalysen dargestellt (Reduktion des Tumorvolumens um $\geq 20, 40, 60$ und 80% gegenüber Baseline).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur in Teilen nachvollziehbar. Es sollte das klinisch relevanteste inoperable PN als Zielläsion definiert werden, jedoch sind für die Auswahl des klinisch relevantesten PN keine genauen Kriterien genannt. Bei Teilnehmenden mit klinischem Verdacht auf ein Fortschreiten der Erkrankung sollte die volumetrische MRT-Analyse früher als im Protokoll vorgesehen durchgeführt werden. Den Studienunterlagen kann nicht entnommen werden, wie mit diesen verfrühten MRT-Aufnahmen in den Analysen umgegangen wurde, wenn kein Progress festgestellt wurde. Es ist unklar, ob diese Messungen in die Analyse des Endpunkts einfließen, auch wenn sie zeitlich deutlich vor der vorgesehenen Visite für die Messung stattfanden.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts „Veränderung des Tumorvolumens“ operationalisiert mittels bildgebender Verfahren wird nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Der pU hat keine Nachweise vorgelegt, die die Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität begründen. Durch das Volumen, welches die PN einnehmen, können zwar je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst werden, welche die Patientinnen und Patienten im Alltag sehr stark funktional einschränken und psychisch belasten können, z. B. durch zum Teil deutlich sichtbare Entstellungen. Die Erhebung erfolgt jedoch nicht im Zusammenhang mit einer für die Betroffenen spürbaren Symptomatik. Zudem werden nicht alle (klinisch relevanten) PN in der Betrachtung berücksichtigt und zu den Auswahlkriterien der Zielläsion konnten keine Angaben identifiziert werden. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Eine Reduktion des Tumorvolumens wird im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch als Therapieziel betrachtet, da die Tumore (PN) für das Auftreten von Symptomen, Funktionseinschränkungen

oder Entstellungen verantwortlich sein können. Auf Basis der Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (PN bei NF1, ≥ 3 bis < 18 Jahre) [6,7,8,9,10,11] und da eine Reduktion des Tumorvolumens zur Symptomlinderung beitragen kann, wird der Endpunkt im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Veränderung des Tumorvolumens“ wurde in einer retrospektiven Studie von Gross et al. (2018) [12] anhand 57 Personen im Alter von im Median 13 Jahren (min; max: 5,2; 31,3) mit NF1-PN und in einer prospektiven Studie von Wolters et al. (2015) [25] zum natürlichen Krankheitsverlauf anhand 60 Kindern und Jugendlichen im durchschnittlichen Alter von 12,7 Jahren (min; max: 6,3; 18,8) untersucht. Die prospektive Untersuchung zeigt, dass das Tumorvolumen mit Schmerz als NF1-PN verbundene Komorbidität assoziiert ist, die retrospektive Untersuchung stützt diese Aussage [12,25].

Gemäß den Leitlinien sind die Tumore größtenteils sichtbar und ein chirurgischer Eingriff ist häufig notwendig. Eine Volumenreduktion könnte dann zur Symptomlinderung beitragen [1,2]. Eine Überwachung des Tumorwachstums mittels MRT wird empfohlen, da diese in maligne Formen übergehen können [2].

Es wird die klinisch relevante Zielläsion zur Auswertung des Endpunkts herangezogen. Weitere bei den Patientinnen und Patienten vorliegende PN, die ebenfalls klinisch relevant sind, jedoch nicht als Zielläsion definiert wurden und mit einer spürbaren Symptomatik einhergehen können oder nicht volumetrisch messbare PN, bleiben unberücksichtigt.

Für die Post-hoc-Responderanalysen (Reduktion des Tumorvolumens um ≥ 20 , 40, 60 und 80 % gegenüber Baseline) wurden mit dem Dossier keine Validierungsstudien eingereicht. Die Eignung der Cut-off-Werte kann daher nicht beurteilt werden. Daher werden die Ergebnisse der Analyse „Beste prozentuale Verringerung des Tumorvolumens“ im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt. Die Post-hoc-Responderanalyse zur Reduktion des Tumorvolumens um 20 % wird durch den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ abgebildet.

ORR, DOR, DCR und TTR

Der Endpunkt „ORR“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Die Endpunkte „DOR“, „DCR“ und „TTR“ werden aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte über die Veränderung des Tumorvolumens erhoben mittels MRT (siehe Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“).

Für die Beurteilung des Ansprechens gelten die folgenden REiNS-Kriterien [4]:

- Vollständiges Ansprechen (CR): Vollständige Rückbildung des Ziel-PN.
- Partielles Ansprechen (PR): Verringerung des Ziel-PN um ≥ 20 % gegenüber Baseline.
- Stabile Erkrankung (SD): Veränderung des Ziel-PN liegt zwischen < 20 % Zunahme und < 20 % Abnahme gegenüber Baseline.
- Krankheitsprogression: Zunahme des Ziel-PN um ≥ 20 % gegenüber Baseline.
- NE (Not Evaluable): Veränderung des Tumorvolumens kann nicht bestimmt werden.

Analog zum Tumorvolumen wird auch das Ansprechen von zwei unabhängigen Gutachtern beurteilt. Falls die Bewertungen der beiden Gutachter unterschiedliche Tumoransprechstatus gemäß der oben aufgeführten Definition ergeben, trifft ein unabhängiger dritter Gutachter die

endgültige Entscheidung darüber, welche der beiden vorgeschlagenen Ansprechkategorien bei der entsprechenden Visite erfasst wird.

Die bestätigte „Objektive Ansprechraten“ (ORR) ist der primäre Endpunkt der Studie ReNeu und definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Verringerung des Tumorvolumens $\geq 20\%$ (also PR oder CR) zum Ende der Hauptbehandlungsphase (Zyklus 24) gegenüber Baseline. Teilnehmende, für die keine MRT-Daten Post-Baseline vorliegen oder die ohne bestätigtes Ansprechen vorzeitig aus der Studie ausscheiden, werden als Non-Responder gewertet. Für die Bestimmung des bestätigten Ansprechens sollten nur Tumorbeurteilungen während der Hauptbehandlungsphase und vor dem ersten Behandlungsbeginn im Rahmen der Langzeitbehandlungsphase berücksichtigt werden. Ein bestätigtes objektives Ansprechen liegt vor, wenn innerhalb von 2 bis 6 Monaten während der Hauptbehandlungsphase zwei konsekutive Bewertungen des Tumorvolumens den Kriterien für PR oder CR entsprechen.

Zudem wurden folgende Parameter des Ansprechens definiert:

- Das beste bestätigte Gesamtansprechen ist definiert als das beste bestätigte Ansprechen vor einer Krankheitsprogression während der Hauptbehandlungsphase.
- „Dauer des Ansprechens“ (DOR) ist definiert als die Zeit in Monaten zwischen dem ersten bestätigten Ansprechen (PR oder CR) und dem Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, zu der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde oder einem Zensierungsdatum. Eine DOR von mindestens 12 Monaten gilt als dauerhaftes Ansprechen.
- „Krankheitskontrollrate“ (DCR) ist definiert als Anteil der Personen mit einem besten Gesamtansprechen der Kategorien SD, PR oder CR während der Hauptbehandlungsphase.
- „Zeit bis zum Ansprechen“ (TTR) ist definiert als Zeit in Monaten vom Behandlungsbeginn bis zum Zeitpunkt des ersten bestätigten Ansprechens.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es werden keine konkreten Kriterien zur Auswahl der Zielläsion beschrieben.

Patientenrelevanz

Ein Ansprechen verbunden mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Der pU beschreibt im Dossier, dass durch das Volumen, welches die PN einnehmen, je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst werden können, welche die Patientinnen und Patienten im Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können.

Die Symptomatik findet bei der Bewertung des Ansprechens jedoch keine Berücksichtigung. Zudem ist unklar, ob das Erreichen des (partiellen) Ansprechens im Sinne einer Volumenreduktion des Ziel-PN von 20 % oder mehr zwangsläufig mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik einhergeht.

Das Ansprechen wird durch die radiologisch festgestellte Volumenänderung einer zu Baseline festgelegten Zielläsion definiert; weitere PN werden nicht berücksichtigt. Bspw. bedeutet ein CR nicht, dass die Patientin / der Patient keine PN mehr aufweist, sondern lediglich, dass die Zielläsion verschwunden ist. Weitere PN könnten demzufolge weiterhin vorliegen und mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik einhergehen. PN können komplexe Formen annehmen und netzartig und verdrängend wachsen [2]. Nicht volumetrisch messbare PN können wesentlich zum klinischen Bild und zur Morbidität beitragen, werden in der vorliegenden Operationalisierung bei der Bewertung des Ansprechens jedoch nicht berücksichtigt.

„ORR“ und „DCR“ werden aus diesen Gründen nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet. Die mit einem Ansprechen einhergehende mögliche Verbesserung der Symptomatik sollte sich in anderen Endpunkten der Kategorien „Morbidität“ und „Lebensqualität“ widerspiegeln. Der pU hat keine Nachweise vorgelegt, die die Validität von „ORR“ und „DCR“ als Surrogate für patienten-

relevante Endpunkte der Morbidität begründen. Demzufolge können auch „TTR“ und „DOR“ nicht als patientenrelevant gewertet werden.

Auf Basis der Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (PN bei NF1, ≥ 3 bis < 18 Jahre) [6,7,8,9,10,11] wird der Endpunkt „ORR“ im Anhang berichtet.

Validität

Für die Bewertung der Validität der Messung des Tumorvolumens mittels MRT siehe Abschnitt „Veränderung des Tumorvolumens“.

Auch für die Beurteilung des Ansprechens wird lediglich die gemäß prüfärztlicher Einschätzung klinisch relevanteste Zielläsion zur Auswertung des Endpunkts herangezogen. Weitere bei den Patientinnen und Patienten vorliegende PN, die ebenfalls klinisch relevant sind, jedoch nicht als Zielläsion definiert wurden oder nicht volumetrisch messbare PN, bleiben unberücksichtigt. Somit könnte sich in nicht als Zielläsion definierten PN auch ein Ansprechen auf die Behandlung zeigen, dies würde jedoch für die Bewertung des Endpunkts unberücksichtigt bleiben.

Progression

Der Endpunkt „PFS“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt, jedoch aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Der Endpunkt „TTP“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

„Progressionsfreies Überleben“ (PFS) war definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Studienbehandlung (also die erste Dosis Mirdametinib) bis zu dem Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, zu der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde (definiert als eine mindestens 20%ige Zunahme des Volumens der Zielläsion gemäß den REiNS-Kriterien, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen) oder dem Eintreten des Todes.

Die Erhebung erfolgte anhand des Tumorvolumens mittels MRT, wie beim Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“ beschrieben.

Wurde keine Krankheitsprogression festgestellt, wurden die Ergebnisse zum Datum der letzten auswertbaren MRT-Aufnahme zensiert. Fehlten für eine Studienperson jegliche Daten zum Tumoransprechen Post-Baseline, wurde die Person zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert. Wenn Teilnehmende eine Operation erhielten, die sich auf die Zielläsion auswirkte, oder eine anschließende systemische Therapie zur Behandlung von PN vor einer radiologischen Progression begannen, dann wurde die Person zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Tumorbeurteilung vor der Operation oder der anschließenden PN-Behandlung zensiert.

Zusätzlich wird die „Zeit bis zur Progression“ (TTP) berichtet, definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung (erste Studiendosis) bis zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, zu der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde. Die Zensierungsregeln entsprachen den Regeln für das PFS, außer beim Todesfall: Beim PFS wurden alle Verstorbenen, bei denen vorher kein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde, zum Todestag zensiert. Beim TTP wurde für Verstorbene beim letzten adäquaten Tumor-Assessment zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

„PFS“ stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. „Tod“ ist ein patientenrelevanter Teilaspekt, der nur in Teilen bereits im Endpunkt „Todesfälle“ abgebildet ist.

Während bei dem Endpunkt „Todesfälle“ Tode infolge einer Krankheitsprogression nicht berücksichtigt werden, ist bei dem Endpunkt „PFS“ keine Einschränkung in Bezug auf die Todesursache ersichtlich. Jedoch ist eine Krankheitsprogression als Ausschlussgrund aus der Studie prädefiniert, weshalb Tode infolge einer Krankheitsprogression in der Studie nicht erfasst wurden. Ein Progress, festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Teilnehmenden spürbaren Symptomatik, wird jedoch nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet. Somit wird auch der kombinierte Endpunkt „PFS“ als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. Gleiches gilt für den Endpunkt „TPP“.

Die Endpunkte „PFS“ und „TPP“ werden folglich in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevante Endpunkte entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Für die Bewertung der Validität der Messung des Tumorvolumens mittels MRT siehe Abschnitt „Veränderung des Tumorvolumens“.

Auf Basis der Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (PN bei NF1, ≥ 3 bis < 18 Jahre) [6,7,8,9,10,11] wird der Endpunkt „PFS“ im Anhang dargestellt.

Motorfunktion

Muskelkraft

Der Endpunkt „Muskelkraft“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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

Bei allen Patientinnen und Patienten, bei denen die Zielläsion zu Beginn der Studie zu einer Beeinträchtigung der Motorik oder Muskelschwäche führte, wurden die betroffenen Muskelgruppen untersucht. Die Kraftbewertung wurde nur in dem vom Zieltumor betroffenen Bereich durchgeführt. Dabei diente die jeweils gegenüberliegende Seite als Vergleich. Bei jeder Untersuchung wurde folgendes dokumentiert: betroffene Körperseite, Position während der Untersuchung (sitzend, auf dem Rücken liegend, auf der Seite liegend) und die untersuchte Muskelgruppe. Für die Verlaufskontrolle wurde die jeweilige Ausgangsposition standardisiert. Die Bewertung mittels MRC-Skala sollte zu jeder Visite vor der Dynamometer-Messung erfolgen. Beide Verfahren sollten gemäß dem Referenzhandbuch der Studie durchgeführt werden; dieses Handbuch wurde jedoch nicht vorgelegt. Die Untersuchung sollte von einer Fachkraft für Rehabilitationsmedizin, physikalische Medizin oder Physiotherapie durchgeführt und bei jeder Visite von derselben Person vorgenommen werden.

Die Einstufung der MRC-Skala wird über die Teilnehmenden hinweg (und damit über die jeweils betroffenen Bereiche hinweg) gepoolt, wobei die Anzahl und der Prozentsatz der Teilnehmenden in jeder der folgenden Kategorien zusammengefasst werden:

- 0 – Keine Muskelkontraktion
- 1 – Sicht- oder tastbare Kontraktion
- 2 – Bewegung ohne Einfluss der Schwerkraft möglich
- 3 – Bewegung gegen Schwerkraft möglich
- 4 – Bewegung gegen Schwerkraft und Widerstand möglich
- 5 – Normale Muskelkraft

Für jede teilnehmende Person wird die Summe der Punktzahlen für die getesteten Muskelgruppen als Gesamtpunktzahl für die Visite herangezogen.

Gemäß SAP sollte die Auswertung deskriptiv über die absoluten Werte und die Veränderung für jede Visite gegenüber Baseline erfolgen.

Bewertung

Die Untersuchung sollte durch ausgebildetes Personal (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder physikalische Therapie) durchgeführt werden, sodass von einer Erhebung durch geschultes Personal ausgegangen wird. Die Testdurchführung innerhalb der Studie wird nicht beschrieben. Es ist unklar, welche Methoden genutzt wurden, um die Muskelkraft für die Bewertung mittels MRC-Skala zu testen.

In Bezug auf die Nutzung mittels Dynamometer wird ebenfalls der Ablauf der Erhebung nicht ausreichend beschrieben, bspw. ob Patientinnen und Patienten vor der Testung der Umgang mit dem Gerät gezeigt wurde, ob es Testdurchläufe gab, wie viele Messdurchläufe insgesamt absolviert wurden und ob bei mehreren Messungen diese dann gemittelt wurden.

Durch das Nichtvorliegen umfassenderer Informationen ist die Standardisierung der Erhebung sowohl mittels MRC-Skala als auch mittels Dynamometer unklar.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass der Test nur bei einer Teilpopulation (Teilnehmende, bei denen die Zielläsion zu einer Beeinträchtigung der Motorik oder Muskelschwäche führte) eingesetzt wurde. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Muskelkraft der gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Es fehlen Informationen dazu, wie die Muskelkraft erhoben wurde, um diese später auf der MRC-Skala einzuordnen. In der Regel wird der „Manuelle Muskeltest“ (MMT) angewandt, um dann die Muskelkraft anhand der MRC-Skala zu beurteilen. Da gänzlich Informationen dazu fehlen, ob und wie der MMT durchgeführt wurde, kann nicht beurteilt werden, ob dieser ausreichend standardisiert und somit reliabel war. Die Validität des MMT wurde zudem in den Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (PN bei NF1, ≥ 3 bis < 18 Jahre) [6,7,8,9,10,11] bereits als nicht ausreichend bewertet. Mit dem vorliegenden Nutzendossier reicht der pU keine weiterführenden Informationen zur Validierung des Endpunkts ein, sodass die Einschätzung der Vorbewertung bestehen bleibt. Auch für die Messung mittels Dynamometer liegen nicht ausreichend Informationen vor, um die Standardisierung und somit die Reliabilität der Erhebung beurteilen zu können. Somit ist auch die Validität der Dynamometer-Erhebung unklar.

Allgemeiner Gesundheitszustand

6MWT

Der Endpunkt „6MWT“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Aus Transparenzgründen erfolgt eine Darstellung im Anhang.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Subpopulation der Teilnehmenden mit einer Zielläsion, die zu Beginn der Studie zu einer Funktionsstörung der Atemwege oder der unteren Extremitäten führte, wurden hinsichtlich der Veränderung der im „6-Minuten-Gehtest“ (6MWT) zurückgelegten Strecke bewertet. Der 6MWT

ist ein Instrument zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Dabei wird die Strecke gemessen, die eine Person innerhalb von 6 Minuten gehend zurücklegen kann.

Der 6MWT sollte immer nach der Bestimmung der Muskelkraft von einer Fachkraft für Rehabilitationsmedizin, physikalische Medizin oder Physiotherapie vorgenommen werden. Vor Beginn des Tests wurden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. Erfasst wurde die Gehstrecke in Metern, die die Patientin / der Patient innerhalb von 6 Minuten gehend zurücklegen kann. Nach Durchführung des Tests erfolgte eine 5-minütige Erholungszeit, bevor die Vitalparameter erneut erhoben wurden.

Gemäß SAP erfolgte die Auswertung deskriptiv über die absolute und relative Veränderung gegenüber Baseline. Zusammenfassende Statistiken zur zurückgelegten Strecke und zu den Vitalparametern vor und nach dem Test sollten für jede Visite dargestellt werden.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar, jedoch liegen keine konkreten Angaben zur standardisierten Durchführung des Tests vor (bspw. durch ein Testprotokoll).

Es ist zu berücksichtigen, dass der 6MWT nur bei Teilnehmenden durchgeführt wurde, die eine Zielläsion aufwiesen, die zu Beginn der Studie zu einer Funktionsstörung der Atemwege oder der unteren Extremitäten führte. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die körperliche Leistungsfähigkeit der gesamten Studienpopulation wider.

Patientenrelevanz

Die Gehfähigkeit, als eine zentrale körperliche Funktion des alltäglichen Lebens, ist geeignet zur Erfassung der körperlichen Belastbarkeit. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Es wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass bei Einhaltung der Vorgaben der Richtlinie der „American Thoracic Society“ (ATS) valide Testergebnisse erzielt werden können. Die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse des 6MWT ist bei qualitätssichernden Maßnahmen auch bei Kindern hoch [13]. Zu diesen Maßnahmen gehören z. B. Schulungen des Studienpersonals, standardisierte Formulierungen der Ermutigungen nach bestimmten Zeiteinheiten, Messung durch dieselbe Person sowie ein bis zwei Testläufe. Zur Durchführung des 6MWT und der Einhaltung der Richtlinie der ATS finden sich in den vorliegenden Studienunterlagen keine Angaben. Eine abschließende Beurteilung zur standardisierten Durchführung des Tests sowie zur Validität der Testergebnisse ist nicht möglich. Aus Transparenzgründen erfolgt analog zu den Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (PN bei NF1, ≥ 3 bis < 18 Jahre) [6,7,8,9,10,11] eine Darstellung im Anhang.

2.3.3 Lebensqualität

PedsQL

Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL), Version 4.0, einer standardisierten Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module umfasst. Anhand multidimensionaler Skalen zur Selbst- und Fremdeinschätzung (bzw. Elterneinschätzung) kann die Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen, jungen Erwachsenen und Erwachsenen beurteilt werden.

Der Fragebogen besteht aus einer Kernskala zur globalen Lebensqualität mit 23 Items, die in 4 Funktionsskalen unterteilt wird:

- Körperlische Funktion (8 Items)
- Emotionale Funktion (5 Items)
- Soziale Funktion (5 Items)
- Schulische Funktion (5 Items)

Jedes Item wird auf einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet (0 = nie ein Problem; 1 = fast nie ein Problem; 2 = manchmal ein Problem; 3 = oft ein Problem; 4 = fast immer ein Problem). Die Items werden anschließend in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte auf eine bessere Lebensqualität verweisen. Ein Gesamtskalenwert berechnet sich aus der Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen. Sofern mehr als 50 % der Items in der Skala unbeantwortet sind, wird der Skalenwert nicht berechnet. In der Studie ReNeu wurde die Akutversion des PedsQL mit einem Bezugszeitraum von 7 Tagen verwendet.

In der Studie ReNeu füllten Teilnehmende ≥ 5 Jahre die Selbstauskunft aus. Eltern oder Erziehungsberechtigte von Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren füllten zudem die Eltern-Proxy-Version des altersspezifischen PedsQL aus. Die Proxyberichterstattung sollte während der gesamten Studie durch dieselbe Person vorgenommen werden. Waren Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre, jedoch nach Ansicht des Prüfpersonals aufgrund kognitiver 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 jeweils zu Beginn einer Visite als erster Fragebogen ausgefüllt.

Gemäß SAP sollte die Auswertung über die absolute Veränderung gegenüber Baseline erfolgen (deskriptiv und mittels MMRM). In Modul 4 werden zudem Post-hoc-Responderanalysen dargestellt:

- Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite
- Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite

Fehlende Werte wurden bei beiden Analysen als Non-Responder gewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist unklar, warum die Akutversion des PedsQL mit einem Bezugszeitraum von 7 Tagen eingesetzt wurde und nicht die Standardversion mit einem Bezugszeitraum von einem Monat.

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete Erfassung der Lebensqualität mittels PedsQL wird als patientenrelevant erachtet. Eine durch die Eltern berichtete Lebensqualität mittels PedsQL kann für eine bestimmte Patientenpopulation, z. B. jüngere Kinder oder kognitiv beeinträchtigte Personen, die nicht in der Lage sind, den Fragebogen selbst auszufüllen, als patientenrelevant erachtet werden. Dies trifft in der vorliegenden Studie nur auf eine Teilpopulation zu. Die Fremdbewertung durch Erziehungsberechtigte wird für die Altersgruppe 2–4 Jahre als adäquat angesehen, jedoch liegen keine separaten Ergebnisse der Fremdbewertung für die Teilpopulation der 2- bis 4-Jährigen vor.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der Endpunkt „PedsQL“ wurde in den Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib [6,7,8,9,10,11] in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet (PN bei NF1, ≥ 3 bis < 18 Jahre) bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt. Der Rücklauf für den Selbstbericht in der Erwachsenen-Kohorte lag zum prädefinierten primären Auswertungszeitpunkt für die „Patient-Reported Outcomes“ (PRO) (Zyklus 13) sowie auch zu späteren Zyklen unter 70 %. Daher werden für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse des Selbstberichts in der pädiatrischen Kohorte herangezogen (siehe auch Kapitel 2.4).

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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.

Ereignisse, die NICHT der Definition eines UE entsprechen:

- Alle klinisch signifikanten abnormalen Laborbefunde oder andere abnormale Sicherheitsbewertungen, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, es sei denn, sie werden vom Prüfpersonal als schwerwiegender als für den Zustand der teilnehmenden Person zu erwarten eingestuft.
- Die untersuchte Grunderkrankung oder das erwartete Fortschreiten, Anzeichen oder Symptom der Grunderkrankung, es sei denn, sie sind schwerwiegender als für den Zustand der teilnehmenden Person zu erwarten.
- Medizinische oder chirurgische Eingriffe (z. B. Endoskopie, Blinddarmoperation): Der Zustand, der zu dem Eingriff führt, ist das UE.
- Situationen, in denen kein unerwünschtes medizinisches Ereignis eingetreten ist (sozial bedingte und/oder elektive Aufnahmen in ein Krankenhaus).
- Vorhersehbare tägliche Schwankungen bereits bestehender Krankheiten oder Zustände, die zu Beginn der Studie vorhanden waren oder festgestellt wurden und sich nicht verschlimmern.

Die Erfassung aller UE und SUE begann ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und endete 30 (+ 5) Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurden in der Studie „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) ausgewertet. Ein TEAE ist definiert als UE, das nach Einnahme der ersten Studiendosis auftrat oder dessen Schweregrad zunahm. Das schließt UE ein, die bis zu 30 (+ 5) Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten.

Alle UE und SUE wurden über ein elektronisches „Case Report Form“ erfasst. Die Kodierung der UE und SUE erfolgte nach „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 24.0; der Schweregrad wurde anhand der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0, beurteilt.

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 die Patientin / den Patienten abzuwenden.

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

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3): Diarröh, Übelkeit, Erbrechen.
- Augenerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2): Netzhautvenenverschluss, Uveitis, Neuropathie des Nervus opticus, Retinopathie, Netzhautablösung.
- Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2): Auswurffraktion 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.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar.

Klinisch signifikante abnormale Laborbefunde oder andere abnormale Sicherheitsbewertungen, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, sollten nicht als UE berücksichtigt werden, es sei denn, sie wurden von ärztliches Prüfpersonal als schwerwiegender eingestuft als für den Zustand der teilnehmenden Person zu erwarten war. Ebenso sollten das erwartete Fortschreiten, Anzeichen oder Symptome der Grunderkrankung nicht als UE erfasst werden, es sei denn, sie waren schwerwiegender als für den Zustand der teilnehmenden Person zu erwarten.

Eine Operationalisierung dieser Ereignisse wird vom pU nicht vorgelegt. Dadurch bleibt unklar, welche Ereignisse konkret der Grunderkrankung zugeordnet wurden und ob hierfür ein standardisiertes Vorgehen mit prädefinierten Ereignissen der Grunderkrankung verwendet wurde oder ob die Zuordnung der beobachteten Ereignisse zur Grunderkrankung im Ermessen des Prüfpersonals erfolgte.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung der UE wird als weitestgehend valide bewertet. Es ist zu beachten, dass Ereignisse mit einem möglichen Zusammenhang mit der Grunderkrankung (Symptome, Anzeichen oder Progression) nicht als UE gezählt werden sollten. Den Studienunterlagen kann nicht entnommen werden, welche Ereignisse konkret der Grunderkrankung zugeordnet wurden. Da nicht ersichtlich ist, ob im Rahmen der Studie eine Prädefinierung dieser Ereignisse erfolgte oder ob die Zuordnung beobachteter Ereignisse zur Grunderkrankung der Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals unterlag, ist die Nicht-Berücksichtigung der UE maßgeblich von der subjektiven Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonal abhängig.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ReNeu

Endpunkt	Studienphase	Screening ¹⁾	Hauptbehandlungsphase						Langzeit-behandlung sphase	ET ²⁾	SFU ³⁾
			Z 1	Z 2	Z 3, 4, 6, 7, 11, 15, 19, 23	Z 5, 9, 13, 17, 21	Z 24				
	Bis zu -45 T	BL ⁴⁾	W 3	W7	W 11, 15, 23, 27, 43, 59, 75, 91	W 19, 35, 51, 67, 83	W 96	Alle 4 Z			
		T 1	T 15 (± 2)	T 15 (± 2)	T 15 (± 2)	T 15 (± 2)	T 21 (± 2)	T 21 (± 2)			
Todesfälle ⁵⁾	kontinuierlich										
Veränderung des Tumorvolumens ⁵⁾⁶⁾	X ⁷⁾						X	X	X	X ⁸⁾	
ORR ⁵⁾⁶⁾⁹⁾	X ⁷⁾						X	X	X	X ⁸⁾	
PFS ⁵⁾⁶⁾	X ⁷⁾						X	X	X	X ⁸⁾	
6MWT ⁵⁾	X	X					X	X		X ¹⁰⁾	
PedsQL		X			X (nur Zyklus 3 und 7)		X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich										

¹⁾ Die Untersuchungen im Rahmen der Screening-Visite konnten bis zu 45 Tage vor der ersten Studiendosis erfolgen. Die Screening-Phase musste mind. 7 Tage dauern, damit die PRO-Baseline-Erhebung 6 Tage vor der Baseline-Visite durchgeführt und die zu analysierenden Ziel-PN durch zentrale Bildgebung bestätigt werden konnten.

²⁾ Eine ET-Visite erfolgte bei vorzeitigem Abbruch der Studienbehandlung. Die ET-Visite sollte so bald wie möglich nach der letzten Studiendosis stattfinden, und es sollten alle Anstrengungen unternommen werden alle vorgesehenen Erhebungen abzuschließen.

³⁾ Das SFU sollte 30 (+ 5) Tage nach der letzten Studiendosis durchgeführt werden. Diese Untersuchung war nicht erforderlich für Teilnehmende, die nach der Hauptbehandlungsphase (also nach Zyklus 24) in die Langzeitbehandlungsphase übergingen, sowie für Teilnehmende, die zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienbehandlung direkt auf das kommerzielle Mirdametinib umstiegen.

⁴⁾ Baseline-Untersuchungen konnten bis zu 48 Stunden vor der ersten Studiendosis (Zyklus 1, Tag 1) durchgeführt werden.

⁵⁾ Der Endpunkt wird im Anhang dargestellt.

-
- ⁶⁾ Erhoben über das Tumorvolumen der Ziel-PN mittels MRT. Alle Scans wurden während der gesamten Studie durch ein BICR ausgewertet.
- ⁷⁾ Im Rahmen des Screenings musste mittels MRT bestätigt werden, dass das Ziel-PN anhand der REiNS-Kriterien volumetrisch analysierbar war (festgestellt durch eine zentrale radiologische Überprüfung). Die MRT-Untersuchung zum Screening diente als Baseline-Scan während der gesamten Studie. Ggf. konnten Scans verwendet werden, die vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgenommen wurden, wenn sie innerhalb von 45 Tagen vor der ersten Studiendosis aufgenommen wurden und der/die Teilnehmende die Studienanforderungen erfüllte.
- ⁸⁾ Eine MRT-Untersuchung bei der ET-Visite war nur erforderlich, wenn die letzte MRT-Untersuchung mehr als 3 Monate zurücklag.
- ⁹⁾ Primärer Endpunkt der Studie ReNeu.
- ¹⁰⁾ Der 6MWT war bei der ET-Visite nur erforderlich, wenn die letzte Erhebung mehr als einen Monat zurücklag.
- Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; BICR: Blinded Independent Central Review; BL: Baseline; ET: Early Termination; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: Objektive Ansprechrate; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFS: Progressionsfreies Überleben; PN: Plexiformes Neurofibrom; PRO: Patient-Reported Outcome; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; SFU: Sicherheits-Follow-up; T: Tag; Z: Zyklus.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden basieren auf dem finalen SAP der Studie ReNeu, der auf den 03.11.2023 datiert ist (primärer Datenschnitt 20.09.2023, s. u.), sowie auf einem Addendum zum SAP vom 31.10.2023, in dem der indirekte Vergleich mit historischen Kontrolldaten definiert ist.

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis Mirdametinib erhalten haben. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf dem FAS.
- Sicherheitspopulation: identisch mit dem FAS.

Datenschnitte

Der primäre Datenschnitt der Studie ReNeu war der 20.09.2023 (nicht prä-definiert, Anlass unklar). Die „European Medicines Agency“ (EMA) forderte zudem den 12.06.2024 als zusätzlichen Datenschnitt an, welcher auch in Modul 4 dargestellt ist. Es waren keine Interims-Analysen geplant.

Präspezifizierung geplanter und durchgeföhrter Analysen

Die Auswertungen in der Studie ReNeu sollten gemäß SAP aufgrund des einarmigen Studiendesigns primär deskriptiv erfolgen.

Die Studie umfasste zwei Kohorten:

- Kohorte 1: Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren
- Kohorte 2: Erwachsene ≥ 18 Jahre

Aufgrund von in vorangegangenen Studien beobachteten altersabhängigen Unterschieden in der Tumorwachstumsrate, wurden unterschiedliche statistische Annahmen für die beiden Kohorten getroffen, d. h. es wurden unterschiedliche Ansprechraten erwartet. Daher sollte gemäß Studienprotokoll und SAP jede Kohorte hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirdametinib separat analysiert werden. In Modul 4 stellt der pU zudem post hoc über die Kohorten hinweg gepoolte Ergebnisse dar.

Für einige Analysen der PRO-Endpunkte (u. a. „PedsQL“) waren MMRM-Analysen geplant. Für alle PRO-Analysen wurde im SAP die Veränderung von Baseline bis zur Studienvisite zu Zyklus 13 prädefiniert. Zyklus 13 wurde vom pU ausgewählt, da sich zu diesem Zeitpunkt seiner Einschätzung nach der Behandlungseffekt am besten in den PRO-Ergebnissen erfassen ließe. Die Wahl eines späteren Zyklus würde gemäß pU nur wenige zusätzliche Antworten in den PRO erfassen können und könnte zudem zu einer erhöhten Anzahl fehlender Daten führen. Weitergehende – inklusive klinische – Ausführungen zur Rationale für diesen Zeitpunkt macht der pU nicht. Mit dem Dossier legt der pU Post-hoc-Responderanalysen mit einer Responseschwelle von $\geq 15\%$ für die PRO vor. Hierbei werden sowohl Responderanalysen mit einer Verbesserung sowie Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite vorgelegt.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Fehlende Werte wurden in der Regel nicht imputiert.

Bei den Post-hoc-Responderanalysen wurden fehlende Werte als Non-Responder gewertet.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Für die Nutzenbewertung wird analog zu Modul 4 der spätere Datenschnitt herangezogen (12.06.2024). Es ist zu beachten, dass der SAP nach dem primären Datenschnitt vom 20.09.2023 fertiggestellt wurde.

Laut Studienprotokoll und SAP sollten die Ergebnisse der Alterskohorten separat dargestellt werden, aufgrund angenommener unterschiedlicher Tumorwachstumsraten in den beiden Kohorten und damit einhergehend angenommener Unterschiede im Behandlungsansprechen. In Modul 4 werden über beide Kohorten gepoolte Ergebnisse dargestellt. Für die Nutzenbewertung werden – gemäß Präspezifikation – die im „Clinical Study Report“ (CSR) dargestellten, nach Kohorte getrennten Ergebnisse sowie die gepoolte Auswertung dargestellt (jeweils das FAS).

Das FAS der pädiatrischen Kohorte umfasst 56 Personen und das FAS der Erwachsenen-Kohorte 58 Personen. In Modul 4 ist für den PedsQL eine abweichende Personenanzahl für das FAS der pädiatrischen Kohorte angegeben, da der Endpunkt nur bei der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 5 Jahren erhoben wurde ($N = 50$).

Gemäß „European Public Assessment Report“ (EPAR) wurden im Vergleich zum Protokoll mehrere wichtige Änderungen an den geplanten Analysen im SAP vorgenommen. Der pU stellte klar, dass die Änderungen vor der Sperrung der Datenbank umgesetzt wurden. Eine teilweise datengesteuerte Planung der Analysen ist dennoch nicht auszuschließen. Bspw. wurde in Abstimmung mit der „U.S. Food and Drug Administration“ (FDA) im SAP ein primärer Auswertungszeitpunkt für die PRO festgelegt, der im Studienprotokoll zuvor nicht definiert war. Der pU wählte hierfür Zyklus 13, da zu diesem Zeitpunkt der Behandlungseffekt nach Einschätzung des pU am besten in den PRO-Ergebnissen abgebildet werden könnte. Eine inhaltliche oder methodische Begründung für diese Annahme wird jedoch nicht angegeben. Es ist nicht eindeutig ersichtlich, inwiefern die Wahl von Zyklus 13 als primärer Auswertungszeitpunkt möglicherweise unter Kenntnis der Daten stattgefunden haben könnte.

Bis auf den PedsQL-Selbstbericht in der pädiatrischen Kohorte erreicht keiner der PRO zu Zyklus 13 oder in späteren Zyklen eine Rücklaufquote von mindestens 70 %. Zudem wurden einige PRO nur in Teilpopulationen erhoben, was die verfügbare Datenmenge zusätzlich einschränkt. Daher werden hinsichtlich der PRO ausschließlich die Ergebnisse des PedsQL-Selbstberichts in der pädiatrischen Kohorte berücksichtigt, da hier die Rücklaufquote zu Zyklus 13 $\geq 70\%$ beträgt. Hierbei ist anzumerken, dass die in Modul 4 dargestellten Rücklaufquoten nicht korrekt berechnet wurden: Statt die Anzahl der erhaltenen Antworten auf die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Teilnehmenden zu beziehen (also auf das FAS abzüglich aller Personen, die die Studie abgebrochen haben oder bereits verstorben sind), hätte die Anzahl der erhaltenen Antworten auf das FAS abzüglich der im Studienverlauf verstorbenen Teilnehmenden bezogen werden müssen.

Die Post-hoc-Responderanalysen mit einer Responseschwelle von $\geq 15\%$ für den PedsQL werden grundsätzlich als adäquat angesehen. Einschlusskriterien in die Studie ReNeu waren u. a. erhebliche Morbidität durch ein Ziel-PN, bspw. Kopf- und Halsläsionen, die Atemwege oder große Gefäße beeinträchtigen, Läsionen des Brachial- oder Lumbalplexus, die Nervenschäden und Funktionsverlust verursachen, oder schmerzhafte Läsionen. Zudem ist NF1 eine langfristig progrediente Erkrankung, wobei gemäß S2k-Leitlinie der AWMF zur Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren „plexiforme Neurofibrome ein Hinweis auf einen schwereren Verlauf der NF1“ sein können [3]. Aufgrund der Voraussetzung einer bereits symptomatischen Erkrankung zu Baseline mit inoperablen PN sowie dem erwarteten langfristigen Fortschreiten der Erkrankung, werden die Responderanalysen sowohl zu einer möglichen kurzfristigen Verbesserung (im Vergleich zur Langfristigkeit der Erkrankung und deren Progress) als auch zur Verschlechterung als relevant angesehen. Für die Responderanalysen zur Verschlechterung um $\geq 15\%$ wird die Wertung von fehlenden Werten als Non-Responder (und somit als „keine Verschlechterung“) jedoch nicht als adäquat betrachtet. Für die Nutzenbewertung werden daher die Responderanalysen zur Verbesserung herangezogen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie ReNeu handelt es sich um eine einarmige Studie, weshalb von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen wird.

2.6 Indirekter Vergleich

In einem Addendum zum SAP (31.10.2023) der Studie ReNeu wird ein indirekter Vergleich der einarmigen Studiendaten mit historischen Kontrollen beschrieben, um die Wirksamkeit von Mirdametinib gegenüber Placebo bzw. einer gemäß pU „natürlichen Verlaufskohorte“ zu untersuchen. Dieses Addendum erfolgte somit nach dem ersten Datenschnitt (20.09.2023) der pivotalen Studie ReNeu. Der pU selbst zieht den indirekten Vergleich im Dossier nicht heran.

Für den Vergleich mit Placebo wird die Studie 01-C-0222 (Tipifarnib vs. Placebo) vom pU herangezogen, eine vom „National Cancer Institute“ (NCI) geförderte randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Crossover-Studie mit Kindern und Jugendlichen (KuJ) sowie jungen Erwachsenen im Alter von 3 bis 25 Jahren (N = 62). Die Studie startete im Juli 2001 und wurde im Februar 2009 beendet. Zentrales Einschlusskriterium war u. a. das Vorliegen von Tumoren, die gleichzeitig messbar und progressiv bzw. rezidivierend waren. Die primären Endpunkte der Studie 01-C-0222 waren „TTP“, „ORR“ und die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse. Das Volumen der PN wurde zu Beginn der Zyklen 1, 4, 7 und 10 mittels MRT gemessen, anschließend alle 6 Zyklen. Für den Vergleich wurden nur die Daten von 29 KuJ mit progressiver Erkrankung aus dem Placebo-Arm verwendet, die mit 34 KuJ mit progressiver Erkrankung der Studie ReNeu verglichen wurden.

Für den Vergleich mit Patientinnen und Patienten unter Alltagsbedingungen wurde die Studie 08-C-0079 herangezogen (N = 243), eine ebenfalls vom NCI geförderte Beobachtungs- und Längsschnittstudie mit Personen mit klinisch bestätigter NF1 oder einer bekannten NF1-Mutation, die den natürlichen Verlauf von NF1 charakterisieren sollte. Neue Teilnehmende, die am „National Institutes of Health“ (NIH) gescreent wurden, waren ≤ 35 Jahre alt. Für Teilnehmende, die zuvor an anderen klinischen Studien am NIH teilgenommen hatten, oder für Teilnehmende mit seltenen oder ungewöhnlichen NF1-bezogenen Symptomen, wurde keine Altersobergrenze festgelegt. Die Studienteilnehmenden durften sich während der gesamten Studiendauer klinisch indizierten Operationen und medizinischen Behandlungen unterziehen und gleichzeitig an klinischen Studien für PN teilnehmen. Zu den Endpunkten gehörten u. a. die Veränderung des Tumorvolumens und die Wachstumsrate der Ziel-PN. MRT-Untersuchungen der PN wurden zu Beginn der Studie, dann jährlich bis zum Alter von 18 Jahren und anschließend etwa alle 3 Jahre durchgeführt sowie bei klinischer Indikation. Zusätzliche radiologische Bildgebungsverfahren wurden bei klinischer Indikation durchgeführt. Das NCI stellte dem pU Daten zu 67 erwachsenen und 176 pädiatrischen Teilnehmenden zur Verfügung, die zwischen dem 08.09.1999 und dem 15.10.2018 in die Studie eingeschlossen wurden. Von diesen wurden 44 erwachsene sowie 77 pädiatrische Teilnehmende mit 50 Erwachsenen bzw. 54 KuJ der Studie ReNeu herangezogen.

Die für den indirekten Vergleich ausgewählten Endpunkte („PFS“, „TTP“ und „Veränderung des Tumorvolumens“) werden aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Das PFS und die Veränderung des Tumorvolumens werden zwar aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt, jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Folglich werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs als nicht relevant für die vorliegende Bewertung angesehen. Abgesehen davon erfolgte nur im Rahmen der pivotalen Studie eine Beurteilung des Tumorvolumens durch ein BICR und die Erhebungszeitpunkte des Tumorvolumens unterscheiden sich zwischen den drei Studien. Daher ist fraglich, ob die Operationalisierung der Endpunkte zwischen den Studien ausreichend vergleichbar ist.

Für die Studie 08-C-0079 unter Alltagsbedingungen erfolgte ein Vergleich der < 18-Jährigen mit der pädiatrischen Kohorte und der > 18-Jährigen mit der erwachsenen Kohorte der Studie ReNeu. Der indirekte Vergleich mit Placebo (Studie 01-C-0222) konnte jedoch nur mit der pädiatrischen Kohorte der Studie ReNeu erfolgen, da die Altersobergrenze der Studie 01-C-0222 bei 25 Jahren lag. Zudem erfolgte der Placebo-Vergleich nur mit Teilnehmenden mit progressiven PN, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse des Placebo-Vergleichs einschränkt.

Bei der Studie 08-C-0079 waren zudem jegliche Begleitbehandlungen (bspw. medikamentöse oder operative Maßnahmen) sowie die parallele Teilnahme an klinischen Studien zulässig. Es liegen keine Daten darüber vor, welche Eingriffe in der für den Vergleich herangezogenen Population vorgenommen wurden. Somit ist auch unklar, welchen potentiellen Interventionen Mirdametinib gegenübergestellt wurde. Zudem wies die Studie 08-C-0079 aufgrund ihrer Konzeption (längsschnittliche Beobachtung von NF1 unter Alltagsbedingungen) im Vergleich zur pivotalen Studie deutlich weniger restriktive Ein- und Ausschlusskriterien auf, weshalb die Vergleichbarkeit der Populationen der beiden Studien fraglich ist.

Bei dem indirekten Vergleich handelt es sich nicht um eine eigenständige Studie und es werden keine eigenen Studienunterlagen vorgelegt. Eine Beschreibung des Vorgehens erfolgt innerhalb der Studienunterlagen (SAP) der Studie ReNeu. Es bleibt unklar, ob weitere Unterlagen mit zusätzlichen Informationen existieren, wie bspw. zur Identifikation und Auswahl der Confounder. Das Fehlen von Angaben dazu, ob eine systematische Recherche oder Expertenbefragung zur Identifikation von Confoundern durchgeführt wurde, limitiert die potentielle Validität und Generalisierbarkeit des Propensity-Score-Modells. Zudem wurden nur wenige Confounder für das Propensity-Score-Matching berücksichtigt: Alter, Läsionstyp („distinct nodular lesion“ oder „solitary nodular“ vs. andere) und vorherige Behandlung mit MEK-Inhibitoren. Für die Studie 01-C-0222 war von diesen Confoundern nur das Alter für das Matching verfügbar. Da unklar ist, wie diese Variablen als zentrale Prognosefaktoren identifiziert wurden und warum keine weiteren Merkmale berücksichtigt wurden, erscheint es wahrscheinlich, dass andere relevante Prognosefaktoren (bekannte oder unbekannte) nicht berücksichtigt wurden und die Schätzungen der externen Kontrollvergleiche verzerrt sein könnten.

Im Studienprotokoll war der indirekte Vergleich nicht prädefiniert. Eine Beschreibung erfolgte lediglich im Rahmen eines Addendums zum SAP (31.10.2023), welches nach dem primären Datenschnitt vom 20.09.2023 fertiggestellt wurde. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Planung des indirekten Vergleichs teilweise unter Kenntnis der Daten erfolgte.

Insgesamt werden die verfügbaren Informationen als unzureichend erachtet, um die Validität des indirekten Vergleichs abschließend zu bewerten.

Der indirekte Vergleich wird aufgrund der genannten Limitationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Im EPAR erfolgt zwar eine Darstellung der deskriptiven Ergebnisse zu den oben genannten, nicht direkt patientenrelevanten Endpunkten; jedoch wird auch im EPAR kritisch darauf hingewiesen, dass die Planung des indirekten Vergleichs zumindest teilweise datengesteuert erfolgt sein könnte [5].

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Insgesamt wurden 114 Personen in die Studie eingeschlossen, davon 56 in Kohorte 1 (Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren) und 58 in Kohorte 2 (Erwachsene ab 18 Jahren). Den Studienunterlagen kann nicht entnommen werden, wie viele Personen insgesamt gescreent wurden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 12.06.2024 hatten alle Teilnehmenden die Hauptbehandlungsphase (24 Zyklen) abgeschlossen oder vorzeitig beendet. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation bzw. der Studienteilnahme in der Hauptbehandlungsphase waren Krankheitsprogression, UE oder die Entscheidung der teilnehmenden Person. Von den insgesamt 68 Teilnehmenden, die die Hauptbehandlungsphase abgeschlossen hatten und somit die Option hatten, in die Langzeitbehandlungsphase überzugehen, wechselten 58 Personen in die Langzeitbehandlungsphase. Insgesamt haben 15 Personen die Langzeitbehandlungsphase vorzeitig abgebrochen, die restlichen 43 Personen befinden sich noch in der Langzeitbehandlungsphase. In der Langzeitbehandlungsphase waren die häufigsten Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation bzw. der Studienteilnahme die Entscheidung durch das ärztliche Prüfpersonal oder durch die teilnehmende Person.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie ReNeu (Datenschnitt: 12.06.2024)

Studie ReNeu Allgemeine Angaben	Kinder und Jugendliche N = 56	Erwachsene N = 58	Total N = 114
FAS ¹⁾ , n (%)	56 (100)	58 (100)	114 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	56 (100)	58 (100)	114 (100)
Hauptbehandlungsphase (24 Zyklen)			
<i>Status, n (%)</i>			
Abgeschlossen	37 (66,1)	31 (53,4)	68 (59,6)
Laufend	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vorzeitig abgebrochen	19 (33,9)	27 (46,6)	46 (40,4)
Abbruch der Studienteilnahme, n (%)	19 (33,9)	27 (46,6)	46 (40,4)
Aufgrund von:			
Tod	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,9)
Krankheitsprogression	9 (16,1)	3 (5,2)	12 (10,5)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (5,4)	0 (0)	3 (2,6)
UE	3 (5,4)	12 (20,7)	15 (13,2)
Entscheidung Studienperson	3 (5,4)	8 (13,8)	11 (9,6)
Lost to Follow-up	1 (1,8)	2 (3,4)	3 (2,6)
Anderer Grund	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,9)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	19 (33,9)	27 (46,6)	46 (40,4)
Aufgrund von:			
Krankheitsprogression	9 (16,1)	3 (5,2)	12 (10,5)
UE	4 (7,1)	13 (22,4)	17 (14,9)
Non-Compliance	1 (1,8)	2 (3,4)	3 (2,6)
Entscheidung Studienperson	5 (8,9)	8 (13,8)	13 (11,4)
Anderer Grund	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,9)
Geeignet für Langzeitbehandlungsphase, n (%)	37 (66,1)	31 (53,4)	68 (59,6)
Übergegangen	32 (57,1) ²⁾	26 (44,8) ²⁾	58 (50,9) ²⁾
Nicht übergegangen	5 (8,93) ²⁾	5 (8,62) ²⁾	10 (8,77) ²⁾

Studie ReNeu Allgemeine Angaben	Kinder und Jugendliche N = 56	Erwachsene N = 58	Total N = 114
Langzeitbehandlungsphase			
<i>Status, n (%)³⁾</i>			
Abgeschlossen	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Laufend	23 (71,9)	20 (76,9)	43 (74,1)
Vorzeitig abgebrochen	9 (28,1)	6 (23,1)	15 (25,9)
Abbruch der Studienteilnahme, n (%) ³⁾	9 (28,1)	6 (23,1)	15 (25,9)
Aufgrund von:			
Krankheitsprogression	2 (6,3)	0 (0)	2 (3,4)
Entzug der Einverständniserklärung	1 (3,1)	1 (3,8)	2 (3,4)
UE	1 (3,1)	0 (0)	1 (1,7)
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (3,1)	2 (7,7)	3 (5,2)
Forderung durch Sponsor	1 (3,1)	0 (0)	1 (1,7)
Entscheidung Studienperson	3 (9,4)	1 (3,8)	4 (6,9)
Lost to Follow-up	0 (0)	1 (3,8)	1 (1,7)
Anderer Grund	0 (0)	1 (3,8)	1 (1,7)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) ³⁾	9 (28,1)	6 (23,1)	15 (25,9)
Aufgrund von:			
Krankheitsprogression	2 (6,3)	0 (0)	2 (3,4)
UE	1 (3,1)	1 (3,8)	2 (3,4)
Non-Compliance	1 (3,1)	2 (7,7)	3 (5,2)
Entscheidung Studienperson	4 (12,5)	2 (7,7)	6 (10,3)
Anderer Grund	1 (3,1)	1 (3,8)	2 (3,4)
Mediane Behandlungsdauer in Monaten (min; max)	25,4 (1,6; 48,5)	21,8 (0,4; 54,4)	22,3 (0,4; 54,4)
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Prozentabgaben aus eigener Berechnung bezogen auf das FAS.

³⁾ Prozentangaben beziehen sich auf die Teilpopulation der Teilnehmenden, die in die Langzeitbehandlungsphase übergegangen sind (32 KuJ und 26 Erwachsene) und nicht auf das FAS.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KuJ: Kinder und Jugendliche; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ReNeu, FAS (Datenschnitt 12.06.2024)

Studie ReNeu Charakterisierung der Studienpopulation	Kinder und Jugendliche N = 56	Erwachsene N = 58	Total N = 114
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	10,1 (4,50) 10,0 (2; 17)	35,0 (13,2) 34,5 (18; 69)	22,8 (15,9) 18,0 (2; 69)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	26 (46,4) 30 (53,6)	21 (36,2) 37 (63,8)	47 (41,2) 67 (58,8)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> weiß/kaukasisch schwarz oder afroamerikanisch asiatisch indigene Völker Amerikas/Alaskas andere	37 (66,1) 11 (19,6) 2 (3,6) 1 (1,8) 5 (8,9)	49 (84,5) 5 (8,6) 2 (3,4) 0 (0) 2 (3,4)	86 (75,4) 16 (14,0) 4 (3,5) 1 (0,9) 7 (6,1)
<i>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</i> hispanisch oder lateinamerikanisch nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch fehlende Angabe	8 (14,3) 44 (78,6) 4 (7,1)	1 (1,7) 52 (89,7) 5 (8,6)	9 (7,9) 96 (84,2) 9 (7,9)
<i>Karnofsky-/Lansky-Index¹⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	94,5 (9,33) 100,0 (50; 100)	87,1 (7,73) 90,0 (70; 100)	90,7 (9,29) 90,0 (50; 100)
<i>Lokalisation der Zielläsion (PN), n (%)</i> Kopf und Nacken Untere Extremitäten Andere Paraspinal Brustwand Mesenterium und Becken Obere Extremitäten Bauchwand	28 (50,0) 4 (7,1) 8 (14,3) 4 (7,1) 2 (3,6) 5 (8,9) 4 (7,1) 1 (1,8)	28 (48,3) 15 (25,9) 3 (5,2) 5 (8,6) 4 (6,9) 1 (1,7) 2 (3,4) 0 (0)	56 (49,1) 19 (16,7) 11 (9,6) 9 (7,9) 6 (5,3) 6 (5,3) 6 (5,3) 1 (0,9)
<i>Art der Zielläsion (PN), n (%)</i> nodulär solitär-nodulär typisch	11 (19,6) 2 (3,6) 43 (76,8)	15 (25,9) 4 (6,9) 39 (67,2)	26 (22,8) 6 (5,3) 82 (71,9)
<i>Progression des Ziel-PN zu Studienbeginn, n (%)</i> Ja Nein	35 (62,5) 21 (37,5)	31 (53,4) 27 (46,6)	66 (57,9) 48 (42,1)
<i>Anzahl an PN</i> Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Anzahl an Nicht-Ziel-PN</i> Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Zeit seit Diagnose des PN (Monate)</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	42 (75) ⁵⁾ 56,0 (50,7) 43,0 (2,0; 183,0)	22 (37,9) ⁵⁾ 157,5 (169,2) 82,8 (3,0; 598,5)	64 (56,1) ⁵⁾ 90,9 (116,5) 59,4 (2,0; 598,5)

Studie ReNeu Charakterisierung der Studienpopulation	Kinder und Jugendliche N = 56	Erwachsene N = 58	Total N = 114
<i>Dokumentierte NF1-Mutation, n (%)²⁾</i>			
Ja	25 (44,6)	27 (46,6)	52 (45,6)
Nein	19 (33,9)	18 (31,0)	37 (32,5)
Nicht bekannt	12 (21,4)	13 (22,4)	25 (21,9)
<i>Berichtete Morbidität³⁾, n (%)</i>			
Motorische Beeinträchtigung oder Schwäche	15 (26,8)	23 (39,7)	38 (33,3)
Untere Extremitäten	10 (17,9)	15 (25,9)	25 (21,9)
Obere Extremitäten	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 Deformitäten	28 (50,0)	30 (51,7)	58 (50,9)
Andere	12 (21,4)	10 (17,2)	22 (19,3)
<i>NRS-11 (Schmerzintensität in Bezug auf das Ziel-PN)⁴⁾</i>			
n (%)	36 (64,3) ⁵⁾	51 (87,9)	87 (76,3) ⁵⁾
MW (SD)	1,89 (2,34)	4,15 (2,77)	3,22 (2,82)
Median (min; max)	1,00 (0; 9,2)	4,67 (0; 8,7)	3,00 (0; 9,2)
<i>PGI-S (Schwere der Ziel-PN-bedingten Symptomatik)⁶⁾</i>			
n (%)	46 (82,1) ⁵⁾	57 (98,3)	103 (90,4) ⁵⁾
MW (SD)	0,9 (0,90)	1,5 (0,80)	1,3 (0,90)
Median (min; max)	1,0 (0; 3)	2,0 (0; 3)	1,0 (0; 3)
<i>PedsQL (Lebensqualität)⁷⁾</i>			
n (%)	50 (89,3) ⁵⁾	55 (94,8)	105 (92,1) ⁵⁾
MW (SD)	76,0 (17,0)	66,9 (19,4)	71,2 (18,8)
Median (min; max)	75,0 (18,5; 100)	66,3 (23,9; 100)	70,7 (18,5; 100)
<i>NF1-Diagnosekriterien, n (%)</i>			
6 oder mehr Café-au-lait-Flecken	k. A.	k. A.	k. A.
Sommersprossen in der Achsel- oder Leistenregion	k. A.	k. A.	k. A.
Optikusgliom	16 (28,6)	11 (19,0)	27 (23,7)
2 oder mehr Lisch-Knötchen	k. A.	k. A.	k. A.
1 charakteristische Knochenläsion	k. A.	k. A.	k. A.
Verwandte/r ersten Grades mit NF1	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Teilnehmende mit mind. einer Vorbehandlung des PN⁸⁾, n (%)</i>	25 (44,6)	43 (74,1)	68 (59,6)
<i>Art der Vorbehandlung des PN⁸⁾, n (%)</i>			
Zielgerichtete Medikamente/Therapien	8 (14,3)	11 (19,0)	19 (16,7)
Strahlentherapie	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,9)
Operation	20 (35,7)	40 (69,0)	60 (52,6)
<i>Patienten mit mind. einer vorausgehenden Krebs-Therapie (nicht in Verbindung mit NF1-PN), n (%)</i>	0 (0)	3 (5,2)	3 (2,6)

¹⁾ Die Werte des Karnofsky-Performance-Status (für Personen ≥ 16 Jahre) sowie des Lansky-Performance-Status (für Personen < 16 Jahre) reichen von 0 bis 100. Ein höherer Wert bedeutet, dass die Person besser in der Lage ist, alltägliche Aktivitäten auszuführen.

²⁾ CLIA-/COA-Test.

³⁾ Es ist unklar, ob lediglich Symptome erfasst wurden, die durch das Ziel-PN ausgelöst wurden oder ob auch andere PN für die Morbidität verantwortlich sein konnten.

- ⁴⁾ Die NRS-11 ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen. Teilnehmende ab einem Alter von 8 Jahren (KuJ-Kohorte: N = 37; Erwachsenen-Kohorte: N = 58) sollten die Intensität ihrer schlimmsten Schmerzen verursacht durch das Ziel-PN in den letzten 24 Stunden von 0 („keine Schmerzen“) bis 10 („schlimmste vorstellbare Schmerzen“) beurteilen.
- ⁵⁾ Prozentangaben aus eigener Berechnung.
- ⁶⁾ Die PGI-S umfasste in der Studie ReNeu eine 4-stufige Skala zur Selbstbeurteilung der Schwere der durch das Ziel-PN verursachten Symptomatik, die bei Teilnehmenden ab einem Alter von 6 Jahren (KuJ-Kohorte: N = 47; Erwachsenen-Kohorte: N = 58) erhoben werden sollte (von 0 = „keine Symptome“ bis 3 = „schwere Symptome“).
- ⁷⁾ Der PedsQL (Version 4.0) ist eine Skala zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100, wobei höhere Werte auf eine bessere Lebensqualität hinweisen. Die dargestellten Werte beziehen sich auf den Selbstbericht, der von Teilnehmenden ≥ 5 Jahre (KuJ-Kohorte: N = 50; Erwachsenen-Kohorte: N = 58) ausgefüllt werden sollte.
- ⁸⁾ Es ist unklar, ob es sich spezifisch um Vorbehandlungen in Bezug auf das Ziel-PN handelt oder ob auch Vorbehandlungen in Bezug auf andere PN erfasst wurden.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KuJ: Kinder und Jugendliche; MW: Mittelwert; NF1: Neurofibromatose Typ 1; NRS: Numeric Rating Scale; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PN: Plexiformes Neurofibrom; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Eine Übersicht über Protokollverletzungen in der Studie ReNeu liegt nur für den Datenschnitt vom 20.09.2023 vor, nicht aber für den in der Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitt vom 12.06.2024. Anhand der in der Studie ReNeu dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich jedoch keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Insgesamt erhielten in der Hauptbehandlungsphase knapp 97 % mindestens eine Begleitmedikation (96 % in der KuJ-Kohorte und 98 % in der Erwachsenen-Kohorte). Begleitinterventionen (Untersuchungen, Operationen) wurden in der Hauptbehandlungsphase bei ca. 31 % durchgeführt (32 % in der KuJ-Kohorte und 29 % in der Erwachsenen-Kohorte). In der Langzeitbehandlungsphase erhielten 100 % aller Teilnehmenden mindestens eine Begleitmedikation sowie etwa 38 % mindestens eine Begleitintervention.

Einige der Begleitmedikationen während der Hauptbehandlungsphase könnten indirekt auf die Ergebnisse des PedsQL gewirkt haben, die für die KuJ-Kohorte zu Zyklus 13 in der Hauptbehandlungsphase dargestellt werden, indem die Linderung von Schmerzen auf die körperliche, emotionale, soziale und schulische Funktion gewirkt haben könnte. Es wurden verschiedene Arzneimittel eingesetzt, die schmerzlindernd wirken, darunter Anilide (46 % in der KuJ-Kohorte), Propionsäure-Derivate (38 % in der KuJ-Kohorte) oder Amide (20 % in der KuJ-Kohorte).

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Zusätzliche Einflüsse auf die Ergebnisse des PedsQL bei Kindern und Jugendlichen durch Begleitmedikationen können nicht abschließend beurteilt werden. Jedoch wird kein Einfluss auf die Endpunkte zum Tumoransprechen, zur Progression sowie auf die UE oder die Mortalität erwartet. Zudem wird kein verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse durch die erhaltenen Begleitinterventionen (Untersuchungen, Operationen) angenommen.

3.2 Mortalität

Es liegen keine Ergebnisse zu relevanten Mortalitätsendpunkten vor.

3.3 Morbidität

Es liegen keine Ergebnisse zu relevanten Morbiditätsendpunkten vor.

3.4 Lebensqualität

PedsQL

Da der Rücklauf zum prädefinierten primären Auswertungszeitpunkt (Zyklus 13) in der Erwachsenen-Kohorte unter 70 % lag, werden nur die Ergebnisse des PedsQL-Selbstberichts in der KuJ-Kohorte (Teilnehmende ≥ 5 Jahre) dargestellt.

Tabelle 10: Veränderung des PedsQL (Selbstbericht) zu Zyklus 13 gegenüber Baseline, Responder-analyse; Studie ReNeu, Teilpopulation des FAS (KuJ ≥ 5 Jahre) (Datenschnitt: 12.06.2024)

Studie ReNeu PedsQL (Selbstbericht) Verbesserung um $\geq 15\%$	Kinder und Jugendliche N = 50 ¹⁾ n (%) ²⁾
Personen mit Erhebung zu Baseline ³⁾	50 (100)
Rücklauf zu Zyklus 13	36 (72,0)
Gesamtscore	
Personen mit Verbesserung ⁴⁾	8 (16,0)
Körperliche Funktion	
Personen mit Verbesserung ⁴⁾	10 (20,0)
Emotionale Funktion	
Personen mit Verbesserung ⁴⁾	14 (28,0)
Soziale Funktion	
Personen mit Verbesserung ⁴⁾	10 (20,0)
Schulische Funktion	
Personen mit Verbesserung ⁴⁾	11 (22,0)

¹⁾ Teilpopulation der KuJ ≥ 5 Jahren, bei denen der PedsQL im Selbstbericht erhoben wurde. Das FAS der KuJ-Kohorte umfasste 56 Personen.

²⁾ Prozentangaben bezogen auf die Teilpopulation (KuJ ≥ 5 Jahre).

³⁾ Baseline ist definiert als die letzte Erhebung, die vor dem Behandlungsbeginn vorgenommen wurde.

⁴⁾ Fehlende Werte werden als Non-Responder gewertet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KuJ: Kinder und Jugendliche; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

3.5 Sicherheit

Die mediane Behandlungsdauer betrug in der Gesamtpopulation 22,3 Monate (min; max: 0,4; 54,4), 25,4 Monate in der KuJ-Kohorte (min; max: 1,6; 48,5) sowie 21,8 Monate in der Erwachsenen-Kohorte (min; max: 0,4; 54,4). Die mediane Beobachtungsdauer kann den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie ReNeu, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.06.2024)

Studie ReNeu Zusammenfassung der UE	Kinder und Jugendliche N = 56 <i>n (%)</i>	Erwachsene N = 58 <i>n (%)</i>	Total N = 114 <i>n (%)</i>
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			
UE (ergänzend dargestellt)	56 (100)	58 (100)	114 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	23 (41,1)	22 (37,9)	45 (39,5)
SUE	11 (19,6)	11 (19,0)	22 (19,3)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾	5 (8,9)	15 (25,9)	20 (17,5)

¹⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, eines medizinischen Umstands, der ein erhebliches Risiko darstellte und/oder die Einhaltung der Anforderungen des Protokolls nicht zuließ oder einer Schwangerschaft sowie bis zur Erfordernis einer unzulässigen Begleitmedikation, Abbruch aufgrund von Nichteinhaltung der Protokollvorgaben oder dem Entzug des Einverständnisses, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 12: UE mit Inzidenz ≥ 10 % oder 10 Personen in einer der beiden Kohorten oder der Gesamtpopulation; Studie ReNeu, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.06.2024)

Studie ReNeu UE MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ <i>Preferred Term</i>	Kinder und Jugendliche N = 56 <i>n (%)</i>	Erwachsene N = 58 <i>n (%)</i>	Total N = 114 <i>n (%)</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	49 (87,5)	54 (93,1)	103 (90,4)
Akneiforme Dermatitis	24 (42,9)	45 (77,6)	69 (60,5)
Trockene Haut	10 (17,9)	9 (15,5)	19 (16,7)
Ausschlag	12 (21,4)	- ²⁾	17 (14,9)
Alopezie	8 (14,3)	7 (12,1)	15 (13,2)
Pruritus	7 (12,5)	7 (12,1)	14 (12,3)
Ekzem	8 (14,3)	- ²⁾	10 (8,8)
Änderung der Haarfarbe	7 (12,5)	- ²⁾	- ²⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43 (76,8)	49 (84,5)	92 (80,7)
Diarröh	31 (55,4)	35 (60,3)	66 (57,9)
Übelkeit	16 (28,6)	30 (51,7)	46 (40,4)
Erbrechen	23 (41,1)	22 (37,9)	45 (39,5)

Studie ReNeu UE MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Kinder und Jugendliche N = 56 n (%)	Erwachsene N = 58 n (%)	Total N = 114 n (%)
Abdominalschmerz	15 (26,8)	10 (17,2)	25 (21,9)
Obstipation	7 (12,5)	9 (15,5)	16 (14,0)
Schmerzen Oberbauch	9 (16,1)	- ²⁾	12 (10,5)
Stomatitis	8 (14,3)	- ²⁾	10 (8,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42 (75,0)	32 (55,2)	74 (64,9)
COVID-19	14 (25,0)	13 (22,4)	27 (23,7)
Paronychie	18 (32,1)	- ²⁾	21 (18,4)
Infektion der oberen Atemwege	14 (25,0)	- ²⁾	16 (14,0)
Harnwegsinfektion	- ²⁾	7 (12,1)	- ²⁾
Pharyngitis durch Streptokokken	6 (10,7)	- ²⁾	- ²⁾
Untersuchungen	36 (64,3)	30 (51,7)	66 (57,9)
Auswurffraktion verkleinert	15 (26,8)	9 (15,5)	24 (21,1)
SARS-CoV-2-Test positiv	11 (19,6)	12 (20,7)	23 (20,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	12 (21,4)	8 (13,8)	20 (17,5)
Gewicht erhöht	9 (16,1)	- ²⁾	13 (11,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	7 (12,5)	- ²⁾	- ²⁾
Leukozytenzahl erniedrigt	6 (10,7)	- ²⁾	- ²⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (46,4)	28 (48,3)	54 (47,4)
Ermüdung	7 (12,5)	17 (29,3)	24 (21,1)
Fieber	11 (19,6)	- ²⁾	15 (13,2)
Ödem peripher	- ²⁾	6 (10,3)	- ²⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (48,2)	24 (41,4)	51 (44,7)
Schmerz in einer Extremität	12 (21,4)	9 (15,5)	21 (18,4)
Arthralgie	9 (16,1)	10 (17,2)	19 (16,7)
Rückenschmerzen	9 (16,1)	6 (10,3)	15 (13,2)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (46,4)	24 (41,4)	50 (43,9)
Kopfschmerzen	20 (35,7)	6 (10,3)	26 (22,8)
Schwindelgefühl	6 (10,7)	10 (17,2)	16 (14,0)
Parästhesie	- ²⁾	8 (13,8)	10 (8,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (42,9)	14 (24,1)	38 (33,3)
Husten	14 (25,0)	6 (10,3)	20 (17,5)
Nasenverstopfung	8 (14,3)	- ²⁾	11 (9,6)
Dyspnoe	- ²⁾	6 (10,3)	- ²⁾

Studie ReNeu UE MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Kinder und Jugendliche N = 56 n (%)	Erwachsene N = 58 n (%)	Total N = 114 n (%)
Schmerzen im Oropharynx	8 (14,3)	- ²⁾	- ²⁾
Allergische Rhinitis	6 (10,7)	- ²⁾	- ²⁾
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (41,1)	13 (22,4)	36 (31,6)
Sturz	- ²⁾	6 (10,3)	10 (8,8)
Augenerkrankungen	12 (21,4)	19 (32,8)	31 (27,2)
Verschwommenes Sehen	- ²⁾	8 (13,8)	12 (10,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (32,1)	11 (19,0)	29 (25,4)
Psychiatrische Erkrankungen	14 (25,0)	14 (24,1)	28 (24,6)
Angst	- ²⁾	6 (10,3)	- ²⁾
ADHS	6 (10,7)	- ²⁾	- ²⁾
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	8 (14,3)	9 (15,5)	17 (14,9)
Ohrschmerzen	- ²⁾	6 (10,3)	10 (8,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (14,3)	9 (15,5)	17 (14,9)
Gefäßerkrankungen	7 (12,5)	7 (12,1)	14 (12,3)
Hypertonie	- ²⁾	6 (10,3)	10 (8,8)
Herzerkrankungen	- ²⁾	8 (13,8)	13 (11,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane u. der Brustdrüse	- ²⁾	7 (12,1)	11 (9,6)

¹⁾ MedDRA Version 24.0

²⁾ Ereignis bei < 10 % der Personen bzw. < 10 Personen aufgetreten.

Abkürzungen: ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 13: Schwer UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Personen in einer der beiden Kohorten oder der Gesamtpopulation aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ReNeu, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.06.2024)

Studie ReNeu Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Kinder und Jugendliche N = 56 <i>n (%)</i>	Erwachsene N = 58 <i>n (%)</i>	Total N = 114 <i>n (%)</i>
Untersuchungen	11 (19,6)	4 (6,9)	15 (13,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4 (7,1)	- ²⁾	- ²⁾
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (8,9)	- ²⁾	- ²⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	- ²⁾	8 (13,8)	10 (8,8)
Akneiforme Dermatitis ³⁾	- ²⁾	5 (8,6)	6 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (8,9)	4 (6,9)	9 (7,9)
Synkope	3 (5,4)	- ²⁾	- ²⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (7,1)	3 (5,2)	7 (6,1)
Diarröh ³⁾	3 (5,4)	- ²⁾	- ²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,4)	4 (6,9)	7 (6,1)
COVID-19	- ²⁾	3 (5,2)	- ²⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	- ²⁾	3 (5,2)	- ²⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	- ²⁾	4 (6,9)	- ²⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	- ²⁾	3 (5,2)	- ²⁾
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (5,4)	- ²⁾	- ²⁾

¹⁾ MedDRA-Version 24.0.

²⁾ Ereignis bei < 5 % der Personen aufgetreten.

³⁾ Als UESI prädefiniert.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE, die bis zum Datenschnitt vom 12.06.2024 bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einer Kohorte aufgetreten sind (nach Systemorganklasse und Preferred Term) umfassten in der Erwachsenen-Kohorte „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (5,2 %) und in der KuJ-Kohorte „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (5,4 %).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die in Modul 4 dargestellten UESI für den Datenschnitt vom 12.06.2024 entsprechen nicht der Präspezifikation, da in Modul 4 alle UESI mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 dargestellt werden, gemäß Studienprotokoll und SAP jedoch einige der UESI (bspw. Augen- und Herzerkrankungen) mit einem CTCAE-Grad ≥ 2 prädefiniert waren. In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für die UESI-Definition gemäß Präspezifikation herangezogen.

Tabelle 14: UESI; Studie ReNeu, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 12.06.2024)

Studie ReNeu UESI <i>MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term</i>	Kinder und Jugendliche N = 56 n (%)	Erwachsene N = 58 n (%)	Total N = 114 n (%)
Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 2)	15 (26,8)	9 (15,5)	24 (21,1)
Auswurffraktion verkleinert	15 (26,8)	9 (15,5)	24 (21,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (3,57)	6 (10,3)	8 (7,0)
Akneiforme Dermatitis	1 (1,8)	5 (8,6)	6 (5,3)
Ausschlag	1 (1,8)	0 (0)	1 (0,9)
Erythematöser Hauthausschlag	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grad ≥ 3)	3 (5,4)	0 (0)	3 (2,6)
Diarröh	3 (5,4)	0 (0)	3 (2,6)
Augenerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2)	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,9)
Netzhautvenenverschluss	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 2)	1 (1,8)	0 (0)	1 (0,9)
Viraler Hauthausschlag	1 (1,8)	0 (0)	1 (0,9)

¹⁾ MedDRA-Version 24.0.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotale Studie ReNeu, eine einarmige, unverblindete, multizentrische, longitudinale Phase-IIb-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mirdametinib bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten (≥ 2 Jahren) mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Die eingeschlossenen Personen sollten nach Alter stratifiziert werden und in Kohorte 1 (Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren) und Kohorte 2 (Erwachsene ≥ 18 Jahre) aufgeteilt werden. Auf eine bis zu 45-tägige Screening-Phase folgte eine Hauptbehandlungsphase mit 24 Behandlungszyklen (je 3 Wochen Behandlung und 1 Woche Pause). Teilnehmende, die Zyklus 24 der Hauptbehandlungsphase abgeschlossen hatten und keine Abbruchkriterien erfüllten, waren berechtigt, an der Langzeitbehandlungsphase teilzunehmen. Teilnehmende, die dafür geeignet waren, setzten die Einnahme der zuletzt in der Hauptbehandlungsphase verabreichten Dosis im intermittierenden Dosierungsschema in 28-Tage-Zyklen (also analog zur Hauptbehandlungsphase) fort. Die Hauptbehandlungsphase der Studie ist abgeschlossen (Datum des Abschlusses unbekannt), die Langzeitbehandlungsphase ist derzeit noch aktiv bis voraussichtlich 22.12.2028. Die Teilnehmenden verbleiben in der Langzeitbehandlungsphase, bis ein Abbruchkriterium erfüllt ist oder Mirdametinib kommerziell verfügbar wird. Der pU nennt die optionale Studienphase, die an die Hauptbehandlungsphase anschließt, „Long Term Follow-up“; da jedoch weiterbehandelt und nicht nur nachbeobachtet wird, wird für die Nutzenbewertung der Begriff „Langzeitbehandlungsphase“ verwendet. Sowohl in der Hauptbehandlungsphase, wenn kein Wechsel in die Langzeitbehandlungsphase erfolgte, als auch in der Langzeitbehandlungsphase, erfolgte nach der letzten regulären Studiendosis nach 30 (+ 5) Tagen ein Sicherheits-Follow-up. Zudem sollte bei einem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation in der Haupt- oder der Langzeitbehandlungsphase so bald wie möglich eine Early-Termination-Visite stattfinden, auf welche ebenfalls das 30-tägige Sicherheits-Follow-up folgte. Dabei bedeutete ein Abbruch der Studienbehandlung auch immer einen Austritt aus der Studie; es sollte keine Weiterbeobachtung ohne Studienbehandlung über das Sicherheits-Follow-up hinaus erfolgen. Die Studie wurde an insgesamt 50 Studienzentren in den USA durchgeführt.

Innerhalb der Studie ReNeu wurde das gemäß prüfärztlicher Einschätzung klinisch relevanteste PN, das mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfassbar sein musste, als „Ziel“-PN definiert. Einige der im Studienprotokoll und SAP prädefinierten Endpunkte zur Morbidität bezogen sich lediglich auf das jeweilige Ziel-PN bzw. auf die durch das Ziel-PN verursachten Symptome (bspw. „Veränderung des Tumorvolumens“, „NRS-11“ oder „PROMIS“). Den Studienunterlagen kann nicht entnommen werden, wie die Einstufung als „klinisch am relevantesten“ und somit die Auswahl der Ziel-PN konkret erfolgte.

Primärer Endpunkt der Studie ReNeu war die bestätigte „ORR“ zum Ende der Hauptbehandlungsphase (Zyklus 24), definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Verringerung des Tumorvolumens von $\geq 20\%$ (also PR oder CR) gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren u. a. „Unerwünschte Ereignisse“, Lebensqualität mittels „PedsQL“, sowie durch das Ziel-PN verursachte Schmerzen. Explorative Endpunkte waren u. a. „PFS“ und die prozentuale „Veränderung des Tumorvolumens“.

In Abstimmung mit der FDA wurde im SAP ein primärer Auswertungszeitpunkt für die PRO festgelegt, der im Studienprotokoll zuvor nicht definiert war. Der pU wählte hierfür Zyklus 13, da zu diesem Zeitpunkt der Behandlungseffekt nach Einschätzung des pU am besten in den PRO-Ergebnissen abgebildet werden könne. Eine inhaltliche oder methodische Begründung für diese Annahme

wird jedoch nicht angegeben. Es ist zu beachten, dass der SAP nach dem primären Datenschnitt vom 20.09.2023 fertiggestellt wurde. Es ist nicht eindeutig ersichtlich, inwiefern die Wahl von Zyklus 13 als primärer Auswertungszeitpunkt möglicherweise unter Kenntnis der Daten stattgefunden haben könnte.

Es erfolgten 3 Amendments des Originalprotokolls nach Einschluss der ersten Studienperson. Durch die Protokolländerungen werden keine bedeutsamen Auswirkungen auf die in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse angenommen.

Für den in Modul 4 als „primär“ deklarierten Datenschnitt vom 20.09.2023 konnte den Studienunterlagen keine Präspezifikation entnommen werden. Der Anlass für den Datenschnitt ist unklar. In Modul 4 stellt der pU den späteren, von der EMA angeforderten Datenschnitt vom 12.06.2024 dar, der auch für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 114 Personen in die Studie eingeschlossen, davon 56 in die KuJ-Kohorte und 58 in die Erwachsenen-Kohorte. Die Anzahl an insgesamt gescreenten Patientinnen und Patienten kann den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Gemäß Studienbericht wurden über alle Protokoll-Versionen hinweg 187 Personen eingeschlossen, jedoch umfasst die finale Studienpopulation nur 114 Personen. Eine Begründung für diese Diskrepanz (bspw. nachträglicher Ausschluss aufgrund des Nicht-Erfüllens der Einschlusskriterien) kann den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

Die Hauptbehandlungsphase haben insgesamt 40 % vorzeitig abgebrochen (34 % in der KuJ-Kohorte, 47 % in der Erwachsenen-Kohorte). Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Studienteilnahme oder der Studienmedikation waren Krankheitsprogression, UE oder die Entscheidung der teilnehmenden Person. Hierbei zeigte sich ein Unterschied in der Verteilung der Abbruchgründe zwischen den Kohorten: Während in der KuJ-Kohorte der häufigste Grund für einen Abbruch eine Krankheitsprogression war (16 %), brachen in der Erwachsenen-Kohorte am meisten Personen aufgrund von UE (21 %) oder auf eigene Entscheidung (14 %) ab. Von den insgesamt 68 Personen, die die Hauptbehandlungsphase vollständig durchlaufen haben, gingen 58 Personen in die Langzeithandlungsphase über (32 in der KuJ-Kohorte, 26 in der Erwachsenen-Kohorte). Die Langzeithandlungsphase haben knapp 26 % vorzeitig abgebrochen (28 % in der KuJ-Kohorte, 23 % in der Erwachsenen-Kohorte), hier waren die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Studienteilnahme bzw. der Studienmedikation die Entscheidung durch das ärztliche Prüfpersonal oder durch die teilnehmende Person.

Das mediane Alter in der Gesamtpopulation war 18 Jahre, in der KuJ-Kohorte 10 Jahre und in der Erwachsenen-Kohorte 34,5 Jahre. Die Altersspanne aller eingeschlossenen Teilnehmenden lag zwischen 2 und 69 Jahren. Der Anteil an weiblichen Personen lag etwas höher als der Anteil an männlichen Personen, sowohl in der Gesamtpopulation (59 % weiblich) als auch in der KuJ-Kohorte (54 % weiblich) und der Erwachsenen-Kohorte (64 % weiblich). Der Großteil der Studienteilnehmenden war kaukasischer Abstammung (75 %), wobei der Anteil in der KuJ-Kohorte (66 %) etwas geringer war als in der Erwachsenen-Kohorte (85 %). Den zweitgrößten Anteil in Bezug auf die Herkunft bildeten afroamerikanische und schwarze Personen (insgesamt 14 %), mit 20 % in der KuJ-Kohorte und 9 % in der Erwachsenen-Kohorte. Bei knapp 50 % in beiden Kohorten lag das Ziel-PN im Kopf-Hals-Bereich, bei 17 % (7 % in der KuJ-Kohorte, 26 % in der Erwachsenen-Kohorte) in den unteren Extremitäten und bei etwa 8 % (7 % in der KuJ-Kohorte, 9 % in der Erwachsenen-Kohorte) im paraspinalen Bereich. Weitere Lokalisationen waren u. a. die Brustwand, das Mesenterium und Becken oder die unteren Extremitäten (je etwa 5 %). Bei etwa 58 % war das Ziel-PN zum Studieneintritt progressiv (63 % in der KuJ-Kohorte, 53 % in der Erwachsenen-Kohorte). Insgesamt berichteten 80 % von Schmerzen, 51 % von Entstellungen, 33 % von motorischen

Funktionseinschränkungen oder Schwäche sowie 9 % von Einschränkungen der Atemwege durch die PN in der Vorgeschiede. Die berichtete Symptomatik in der Vorgeschiede war zwischen den beiden Kohorten weitestgehend vergleichbar, jedoch lag der Anteil an Personen mit Schmerzen in der Erwachsenen-Kohorte mit knapp 90 % um 20 Prozentpunkte höher als in der KuJ-Kohorte (70 %). Es ist nicht eindeutig ersichtlich, ob sich die berichtete Symptomatik auf die zu Studienbeginn durch das ärztliche Prüfpersonal festgelegten Ziel-PN bezieht oder ob auch andere PN für die berichtete Morbidität verantwortlich sein könnten. Angaben dazu, wie viele PN neben dem Ziel-PN vorlagen, konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Obwohl 80 % aller Teilnehmenden von Schmerzen zu Baseline berichteten, war die Schmerzintensität zu Baseline im Median gemäß Beurteilung mittels NRS-11 eher gering bis mäßig ausgeprägt (Median = 3,0 in der Gesamt-population), wobei die Erwachsenen-Kohorte mit einem Median von 4,67 eine höhere Schmerzintensität berichtete als die KuJ-Kohorte mit einem Median von 1,0. Minima und Maxima deuten darauf hin, dass einige Personen keine und einige starke Schmerzen hatten. Auch der PedsQL, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst, und der „Patient Global Impression of Severity“ (PGI-S), anhand dessen in der Studie ReNeu die Schwere der durch das Ziel-PN verursachten Symptomatik beurteilt wurde, weisen auf eine eher mild bis moderat eingeschränkte Lebensqualität bzw. eine mild bis mäßig ausgeprägte Symptomatik hin. Auch hier wies die Erwachsenen-Kohorte (PedsQL: 66,3; PGI-S: 2,0) im Median schlechtere Werte auf als die KuJ-Kohorte (PedsQL: 75,0; PGI-S: 1,0). Auch hier zeigte sich eine breite Streuung der Symptomschwere zwischen den Teilnehmenden (siehe Tabelle 9). Insgesamt waren 60 % der Teilnehmenden vorbehandelt in Bezug auf die PN (45 % in der KuJ-Kohorte, 74 % in der Erwachsenen-Kohorte). Zu Baseline hatten mehr als die Hälfte aller Teilnehmenden bereits einen operativen Eingriff zur Behandlung der PN (36 % in der KuJ-Kohorte, 69 % in der Erwachsenen-Kohorte). Eine zielgerichtete medikamentöse Therapie hatten zu Baseline nur knapp 17 % erhalten (14 % in der KuJ-Kohorte, 19 % in der Erwachsenen-Kohorte).

Studienmedikation

Mirdametinib wurde oral als Hartkapsel (1 mg und 2 mg) verabreicht oder als eine in Wasser auflösbare Tablette (0,5 mg und 1 mg) bei Teilnehmenden, die nicht in der Lage waren, die Kapseln im Ganzen zu Schlucken (bspw. jüngere Kinder oder Personen mit motorischen Einschränkungen). Die tägliche Dosis sollte nach Möglichkeit 2 mg/m² KOF BID (maximal 4 mg BID) betragen. Für die 0,5mg-Tablettenformulierung wurde keine Marktzulassung beantragt, in der Fachinformation wird daher – in Abweichung zur Studie – ein einheitliches Nomogramm für die Kapsel- und Tablettenformulierung vorgeschlagen. Die Dosierung der Tablettenformulierung in der Studie wird als ausreichend vergleichbar zur Fachinformation eingestuft, da die angestrebte Dosierung von ca. 2 mg/m² KOF BID eingehalten wurde. Die mediane Behandlungsdauer betrug 22,3 Monate (25,4 in der KuJ-Kohorte, 21,8 in der Erwachsenen-Kohorte).

Bewertung der Validität und Aussagekraft der Studie und des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie ReNeu als hoch eingestuft.

Der SAP der Studie ReNeu ist auf den 03.11.2023 datiert und wurde somit nach dem primären Datenschnitt vom 20.09.2023 fertiggestellt. Gemäß EPAR wurden zudem im Vergleich zum Protokoll mehrere wichtige Änderungen an den geplanten Analysen im SAP vorgenommen. Bspw. wurde erst im SAP in Rücksprache mit der FDA ein primärer Auswertungszeitpunkt für die PRO festgelegt. Hierbei wählte der pU Zyklus 13, da sich zu diesem Zeitpunkt der Behandlungseffekt am besten in den PRO-Ergebnissen erfassen lassen würde. Für diese Annahme wird jedoch keine nähere inhaltliche oder methodische Begründung angeführt. Der pU stellte laut EMA klar, dass die

Änderungen vor der Sperrung der Datenbank umgesetzt wurden. Eine teilweise datengesteuerte Planung der statistischen Auswertung kann dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Limitation ist der große Anteil an Studienabbrüchen (insgesamt ca. 40 % in der Hauptbehandlungsphase und weitere ca. 26 % in der Langzeitbehandlungsphase), was zu einem hohen Anteil an fehlenden Werten sowie zu geringen Rücklaufquoten in Bezug auf die Endpunkte führt.

Indirekter Vergleich

Der indirekte Vergleich der einarmigen Daten der Studie ReNeu mit historischen Kontrollen der Studien 01-C-0222 und 08-C-0079 zum Vergleich der Wirksamkeit von Mirdametinib gegenüber Placebo bzw. Alltagsbedingungen wird aufgrund der in Kapitel 2.6 genannten Limitationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Maßgeblich hierfür ist die fehlende Präspezifizierung des indirekten Vergleichs sowie die nicht-gegebene Patientenrelevanz der für den indirekten Vergleich gewählten Endpunkte („PFS“, „TTP“ und „Veränderung des Tumorvolumens“). Zudem werden die verfügbaren Informationen insgesamt als unzureichend erachtet, um die Validität des indirekten Vergleichs abschließend beurteilen zu können. Auch der pU zieht diesen im Dossier nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Im EPAR erfolgt zwar eine Darstellung der Ergebnisse, jedoch wird die fehlende Präspezifizierung des indirekten Vergleichs und somit die möglicherweise ergebnisorientierte Planung und Berichterstattung auch im EPAR kritisiert.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Mirdametinib (Ezmekly®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 ab einem Alter von 2 Jahren. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus zweimal täglich (etwa alle 12 Stunden) 2 mg/m² KOF.

Grundlage der Nutzenbewertung ist die zulassungsbegründende Studie ReNeu, in die pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 2 Jahren) mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 eingeschlossen wurden. Die Dosierung erfolgte Fachinformation-konform.

Laut EPAR handelt es sich bei Mirdametinib um einen neuen Wirkstoff, der am 17.07.2025 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen wurde. Im Rahmen der bedingten Zulassung werden zusätzliche Wirksamkeitsdaten in Bezug auf die Dauer des Ansprechens gefordert, da die mediane Dauer des Ansprechens zum Zeitpunkt des Zulassungsantrags noch nicht erreicht wurde. In diesem Rahmen fordert die EMA die Nachlieferung einer zusätzlichen 5-jährigen Nachbeobachtungszeit für die Studie ReNeu, um den langfristigen Nutzen sowie die Sicherheit von Mirdametinib bei Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, zu bestätigen. Zu diesem Zweck wurde ein weiterer Datenschnitt (22.12.2028) mit einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren angefordert. Da in der Studie ReNeu ein Abbruch der Studienmedikation immer auch den Austritt aus der Studie bedeutet, gelten die von der EMA angeforderten zusätzlichen 5 Jahre Nachbeobachtungszeit nur für die selektierte Kohorte derer, die noch unter Behandlung blieben (zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 12.06.2024: 43 von insgesamt 114 eingeschlossenen Personen).

Die Studie ReNeu spiegelt die Zulassungspopulation größtenteils wider. Es wurden Personen mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN eingeschlossen. Zudem wurden, wie in klinischen Studien üblich, Anforderungen bezüglich des Performance-Status ($\geq 50\%$ für Karnofsky-Index bzw. Lansky-Index) und einer adäquaten hämatologischen sowie Leber-, Nieren- und Herzfunktion gestellt. Personen mit einem Lymphom, Leukämie oder jeglicher anderen malignen Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre (mit Ausnahme von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen der

Haut, die reseziert wurden), sowie Personen mit Anzeichen eines aktiven Optikusglioms oder eines anderen niedriggradigen Glioms, das eine Behandlung mit Chemotherapie oder Strahlentherapie erfordert, waren ausgeschlossen. Genauso waren Personen mit spezifischen Augenerkrankungen ausgeschlossen. Der Einschluss in die Studie ReNeu erfolgte für Kinder ab 2 Jahren. Insgesamt wurden nur 9 Kinder, die jünger als 6 Jahre waren, in die Zulassungsstudie eingeschlossen. Jüngere Kinder sind in der Studienpopulation daher unterrepräsentiert. Insgesamt scheint die Zulassungspopulation etwas breiter als die Studienpopulation zu sein.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Beteiligte Studienzentren lagen ausschließlich in den USA, knapp über 75 % der Teilnehmenden waren kaukasischer Abstammung. Die Daten werden hinsichtlich der genannten Parameter als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3 Mortalität

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der vorgelegten Operationalisierung als nicht valide eingeschätzt und folglich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Aus Transparenzgründen erfolgt eine Darstellung im Anhang. Gemäß pU war das Gesamtüberleben in der Studie ReNeu nicht als Endpunkt präspezifiziert; entsprechend leitet der pU in Modul 4 keinen Zusatznutzen für Mirdametinib in Bezug auf die Mortalität ab.

4.4 Morbidität

Es liegen keine Ergebnisse zu relevanten Morbiditätsendpunkten vor.

Die Endpunkte „Veränderung des Tumorvolumens“, „PFS“ sowie der primäre Endpunkt „ORR“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt, jedoch aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Der Endpunkt „Muskelkraft“ wird aufgrund von unklarer bzw. unzureichender Validität nicht berücksichtigt, während die PRO-Endpunkte „NRS-11“, „PII“, „PROMIS“, „PGI-S“ sowie „PGI-C“ aufgrund unzureichender Rücklaufquoten nicht herangezogen werden. Der Endpunkt „6MWT“ wird nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, jedoch erfolgt aus Transparenzgründen eine Darstellung im Anhang.

4.5 Lebensqualität

Da der Rücklauf des PedsQL zum prädefinierten Auswertungszeitpunkt für die PRO (Zyklus 13) in der Erwachsenen-Kohorte unter 70 % lag, werden nur die Ergebnisse des PedsQL-Selbstberichts in der KuJ-Kohorte herangezogen.

Zu Zyklus 13 zeigte sich im PedsQL-Gesamtscore bei 16 % der Kinder und Jugendlichen eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite gegenüber Baseline, auf der Skala zur körperlichen und sozialen Funktion bei je 20 %, auf der Skala zur emotionalen Funktion bei 28 % sowie auf der Skala zur schulischen Funktion bei 22 %.

Der Effekt von Mirdametinib auf den PedsQL kann auf Grundlage der vorgelegten einarmigen Studiendaten mit einhergehendem hohen Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden.

4.6 Sicherheit

Bei allen Teilnehmenden trat mindestens 1 UE unabhängig vom Schweregrad auf, bei insgesamt knapp 40 % ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3 ; 41 % in der KuJ-Kohorte, 38 % in der Erwachsenen-Kohorte) sowie bei etwa 19 % in beiden Kohorten ein SUE. Ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, wurde bei 9 % in der KuJ- und bei 26 % in der Erwachsenen-Kohorte und somit bei insgesamt 18 % aller Teilnehmenden dokumentiert.

Die häufigsten UE nach Systemorganklasse waren „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (insgesamt 90 %; 88 % in der KuJ-Kohorte, 93 % in der Erwachsenen-Kohorte), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (insgesamt 81 %; 77 % in der KuJ-Kohorte, 85 % in der Erwachsenen-Kohorte) sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (insgesamt 65 %; 75 % in der KuJ-Kohorte, 55 % in der Erwachsenen-Kohorte).

Die häufigsten Systemorganklassen bei den schweren UE waren „Untersuchungen“ (insgesamt 13 %; 20 % in der KuJ-Kohorte, 7 % in der Erwachsenen-Kohorte), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (insgesamt 9 %; 4 % in der KuJ-Kohorte, 14 % in der Erwachsenen-Kohorte) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (insgesamt 8 %; 9 % in der KuJ-Kohorte, 7 % in der Erwachsenen-Kohorte).

SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % wurden ausschließlich in folgenden Systemorganklassen beobachtet: „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten mit 5 % in der Erwachsenen-Kohorte auf und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ wurde mit 5 % ausschließlich in der KuJ-Kohorte berichtet.

Die Erfassung der UE wird als weitestgehend valide erachtet. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass Ereignisse mit einem möglichen Zusammenhang mit der Grunderkrankung nicht als UE gezählt werden sollten. Den Studienunterlagen kann nicht entnommen werden, welche Ereignisse konkret der Grunderkrankung zugeordnet wurden. Falls im Rahmen der Studie keine Prädefinierung dieser Ereignisse erfolgte und die Zuordnung beobachteter Ereignisse zur Grunderkrankung der Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals unterlag, ist die Nichtberücksichtigung der UE maßgeblich von der subjektiven Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonal abhängig.

Die EMA beschreibt das Sicherheitsprofil von Mirdametinib als beeinträchtigt mit überwiegend leichten bis mittelschweren UE in beiden Kohorten, die jedoch durch Dosisanpassungen, Dosisunterbrechungen oder Absetzen der Studienintervention kontrolliert werden konnten [5]. Um die langfristige Sicherheit von Mirdametinib im Anwendungsgebiet zu bestätigen, soll der pU eine nicht-interventionelle „Post-Authorisation Safety Study“ (PASS) bei Patientinnen und Patienten mit NF1 durchführen, denen mindestens eine Dosis Mirdametinib verschrieben wurde und die zu Beginn der Behandlung mit Mirdametinib mindestens 2 Jahre alt waren. Okulare Ereignisse (Netzhautvenenverschluss, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, verschwommenes Sehen) sowie eine verkleinerte Auswurffraktion werden im EPAR als wichtige Sicherheitsrisiken beschrieben. Wichtige potentielle Sicherheitsbedenken sind „Embryofetale Toxizität“, „Physeale Dysplasie“ (Wachstumsfugendysplasie), „Unerwünschte Auswirkungen auf die kardiale Erregungsleitung“ sowie „Karzinogenität“. Diese sollen in der PASS weiter beobachtet werden [5].

Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe stark eingeschränkt.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Mirdametinib (Ezmekly®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren. Die Nutzenbewertung von Mirdametinib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ReNeu, eine einarmige, unverblindete, multizentrische, longitudinale Phase-IIb-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mirdametinib bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten (≥ 2 Jahren) mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie ReNeu werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 15: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ReNeu

Studie ReNeu Darstellung der Ergebnisse	Kinder und Jugendliche N = 56		Erwachsene N = 58		Total N = 114	
Lebensqualität						
PedsQL – Verbesserung um $\geq 15\%$	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Gesamtscore	50	8 (16,0)	58	n. a.	108	n. a.
Körperliche Funktion	50	10 (20,0)	58	n. a.	108	n. a.
Emotionale Funktion	50	14 (28,0)	58	n. a.	108	n. a.
Soziale Funktion	50	10 (20,0)	58	n. a.	108	n. a.
Schulische Funktion	50	11 (22,0)	58	n. a.	108	n. a.
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse ²⁾	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)
Schwere UE ³⁾	56	23 (41,1)	58	22 (37,9)	114	45 (39,5)
SUE	56	11 (19,6)	58	11 (19,0)	114	22 (19,3)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	56	5 (8,9)	58	15 (25,9)	114	20 (17,5)

¹⁾ Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

²⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

³⁾ Schweregradeinteilung erfolgte gemäß CTCAE (Version 5.0).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. a.: nicht anwendbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):37.
2. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023;56:101818.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC). Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 008/024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-024I_S2k_Diagnostik-Therapie-peripherer-Nerventumoren_2022-12.pdf.
4. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, Barker FG, Connor S, Evans DG, et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2013;81(21 Suppl 1):S33-40.
5. European Medicines Agency (EMA). Ezmekly (mirdametinib): European public assessment report EMEA/H/C/006460/0000 [online]. 22.05.2025. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 01.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ezmekly-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (\geq 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5266/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (\geq 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6346/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Selumetinib; Nutzenbewertung nach Fristablauf [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6801/2023-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Selumetinib_D-959.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Selumetinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_TrG.pdf.
12. **Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, et al.** Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2018;20(12):1643-1651.
13. **Mylius CF, Paap D, Takken T.** Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review. *Expert Rev Respir Med* 2016;10(12):1335-1352.
14. **National Cancer Institute (NCI).** Natural History Study and Longitudinal Assessment of Children, Adolescents, and Adults with Neurofibromatosis Type 1; 08-C-0079; protocol [unveröffentlicht]. 13.12.2021.
15. **National Cancer Institute (NCI).** A phase II randomized, cross-over, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas; 01-C-0222; protocol [unveröffentlicht]. 21.04.2009.
16. **SpringWorks Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Anhang 4-G; Mirdametinib (Ezmekly), 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 [unveröffentlicht]. 30.09.2025.
17. **SpringWorks Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Anhang 4-H; Mirdametinib (Ezmekly), 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 [unveröffentlicht]. 30.09.2025.
18. **SpringWorks Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Mirdametinib (Ezmekly), 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 [unveröffentlicht]. 30.09.2025.

19. **SpringWorks Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4: G-BA-spezifische Zusatzanalysen; Mirdametinib (Ezmekly), 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, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 30.09.2025.
20. **SpringWorks Therapeutics.** Ezmekly 1 mg / -2 mg Hartkapseln [online]. 07.2025. Frankfurt/Main. [Zugriff: 02.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. **SpringWorks Therapeutics.** Ezmekly 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 07.2025. Frankfurt/Main. [Zugriff: 02.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. **SpringWorks Therapeutics.** 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: mirdametinib; MEK-NF-201; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 02.11.2023.
23. **SpringWorks Therapeutics.** 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 progressing or causing significant morbidity: mirdametinib; MEK-NF-201; protocol [unveröffentlicht]. 06.03.2019.
24. **SpringWorks Therapeutics.** 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: mirdametinib; MEK-NF-201; clinical study report [unveröffentlicht]. 28.05.2024.
25. **Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, et al.** Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. Am J Med Genet A 2015;167A(9):2103-13.

Anhang

Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 12.06.2024 gab es in der Studie ReNeu einen Todesfall im Zusammenhang mit COVID-19 in der Erwachsenen-Kohorte. Es ist zu beachten, dass Tode aufgrund einer Krankheitsprogression nicht erfasst wurden.

Morbidität

Veränderung des Tumorvolumens

Tabelle 16: Veränderung des Tumorvolumens; Studie ReNeu, FAS (Datenschnitt 12.06.2024)

Studie ReNeu Veränderung des Tumorvolumens ¹⁾	Kinder und Jugendliche N = 56	Erwachsene N = 58	Total N = 114
Tumorvolumen zu Baseline ²⁾ (ml)			
n (%)	56 (100)	58 (100)	114 (100)
MW (SD)	255,0 (559,1)	450,0 (744,0)	354,2 (664,1)
Median (min; max)	98,9 (5; 3.630)	196,3 (1; 3.457)	128,2 (1; 3.630)
Beste erreichte Verringerung d. Tumorvolumens (%)			
n (%) ³⁾	54 (96,4) ⁴⁾	50 (86,2) ⁴⁾	104 (91,2) ⁴⁾
MW (SD)	-37,7 (32,7)	-40,6 (28,3)	-39,1 (30,5)
Median (min; max)	-42,6 (-98,1; 47,6)	-41,3 (-89,7; 12,8)	-41,9 (-98,1; 47,6)

¹⁾ Die Auswertung erfolgte mittels 3D-MRT-Volumenbestimmung.

²⁾ Baseline ist definiert als die letzte Erhebung, die vor dem Behandlungsbeginn vorgenommen wurde (in diesem Fall der Screening-Wert).

³⁾ Personen ohne Werte Post-Baseline wurden als fehlend gewertet.

⁴⁾ Prozentangaben aus Eigenberechnung.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

ORR

Gemäß Präspezifikation sollten für die Auswertung des Ansprechens nur Tumorbeurteilungen während der Hauptbehandlungsphase und vor dem ersten Behandlungsbeginn im Rahmen der Langzeitbehandlungsphase berücksichtigt werden. In Modul 4 legt der pU jedoch auch Post-hoc-Auswertungen eines längeren Beobachtungszeitraums vor, welche auch die Langzeitbehandlungsphase umfassen. Diese werden in Tabelle 17 ebenfalls dargestellt.

Tabelle 17: Bestätigte ORR¹⁾; Studie ReNeu, FAS (Datenschnitt: 12.06.2024)

Studie ReNeu Bestätigte ORR¹⁾	Kinder und Jugendliche N = 56 n (%)	Erwachsene N = 58 n (%)	Total N = 114 n (%)
Prädefiniert (Zyklus 24)			
Verfügbare Daten ²⁾	54 (96,4) ⁵⁾	50 (86,2) ⁵⁾	104 (91,2) ⁵⁾
Anteil an Personen mit ORR	29 (51,8)	24 (41,4)	53 (46,5)
Anteil an Personen mit bestätigter CR ³⁾	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anteil an Personen mit bestätigter PR ⁴⁾	29 (51,8)	24 (41,4)	53 (46,5)
Post hoc (inklusive Langzeitbehandlungsphase)⁶⁾			
Verfügbare Daten ²⁾	54 (96,4) ⁵⁾	50 (86,2) ⁵⁾	104 (91,2) ⁵⁾
Anteil an Personen mit ORR	31 (55,4)	27 (46,6)	58 (50,9)
Anteil an Personen mit bestätigter CR ³⁾	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anteil an Personen mit bestätigter PR ⁴⁾	31 (55,4)	27 (46,6)	58 (50,9)

¹⁾ Ein bestätigtes objektives Ansprechen ist definiert als 2 aufeinanderfolgende Bewertungen von PR oder CR durch das BICR innerhalb von 2 bis 6 Monaten.

²⁾ Personen mit Post-Baseline-MRT-Messung.

³⁾ Vollständige Rückbildung des Tumors.

⁴⁾ Verringerung des Tumorvolumens ≥ 20 % gegenüber Baseline.

⁵⁾ Prozentangaben aus eigener Berechnung.

⁶⁾ Enthält auch Daten aus der Langzeitbehandlungsphase.

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CR: Vollständiges Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: Objektive Ansprechraten; PR: Partielles Ansprechen.

PFS

Tabelle 18: PFS; Studie ReNeu, FAS (Datenschnitt: 12.06.2024)

Studie ReNeu PFS¹⁾	Kinder und Jugendliche N = 56 n (%)	Erwachsene N = 58 n (%)	Total N = 114 n (%)
Anteil an Personen mit PFS	11 (19,6)	7 (12,1)	18 (15,8)
Anteil an Personen verstorben	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,9)
Anteil an Personen mit Progression ²⁾	11 (19,6)	6 (10,3)	17 (14,9)
Zensierte Daten	45 (80,4)	51 (87,9)	96 (84,2)
Aufgrund von:			
Keine Progression nach Baseline	40 (88,9)	43 (84,3)	83 (86,5)
Keine adäquate Messung nach Baseline	2 (4,4)	8 (15,7)	10 (10,4)
Zwei oder mehr aufeinanderfolgende fehlende / nicht adäquate Messungen	1 (2,2)	0 (0)	1 (1,0)
PN-Therapie/-Operation vor Progression	2 (4,4)	0 (0)	2 (2,1)
Progressionsfreies Überleben (Monate)			
Median [95%-KI]	n. a. [n. a.; n. a.]	n. a. [n. a.; n. a.]	n. a. [n. a.; n. a.]

¹⁾ Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung bis zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung, zu der eine Krankheitsprogression (Zunahme des Tumorvolumens ≥ 20 % gegenüber Baseline) festgestellt wurde.

²⁾ Definiert als Zunahme des Tumorvolumens ≥ 20 % gegenüber Baseline.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; n. a.: nicht anwendbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; PN: Plexiformes Neurofibrom.

6MWT

Der prozentuale Anteil an Personen mit nicht-fehlenden Werten für den 6MWT lag zu den Erhebungszeitpunkten nach Zyklus 9 unter 70 %, weshalb keine Darstellung der Daten über Zyklus 9 hinaus erfolgt.

*Tabelle 19: Veränderung im 6MWT; Studie ReNeu, Teilpopulation des FAS (Teilnehmende mit Ziel-PN, das zu einer Funktionsstörung der Atemwege oder der unteren Extremitäten führt)
(Datenschnitt: 12.06.2024)*

Studie ReNeu 6MWT (Meter)	Kinder und Jugendliche N = 11 ¹⁾	Erwachsene N = 16 ²⁾	Total N = 27 ³⁾
<i>Baseline</i>			
n (%)	11 (100)	16 (100)	27 (100)
MW (SD)	417,4 (124,4)	410,1 (94,6)	413,0 (105,5)
Median (min; max)	428,0 (111; 588)	434,0 (197; 526)	433,0 (111; 588)
<i>Zyklus 9</i>			
n (%)	8 (72,7)	11 (68,8)	19 (70,4)
MW (SD)	442,3 (88,4)	423,9 (72,5)	431,6 (77,8)
Median (min; max)	464,0 (291; 527)	428,0 (277; 580)	428,0 (277; 580)
<i>Veränderung zu Zyklus 9</i>			
n (%)	8 (72,7)	11 (68,8)	19 (70,4)
MW (SD)	1,9 (75,2) ⁴⁾	-6,5 (57,1) ⁵⁾	-3 (63,5) ⁶⁾
Median (min; max)	-2,5 (-100; 119) ⁴⁾	0 (-91; 74) ⁵⁾	0 (-100; 119) ⁶⁾

¹⁾ FAS: N = 56.

²⁾ FAS: N = 58.

³⁾ FAS: N = 114.

⁴⁾ Differenz wurde nur für die 8 Teilnehmenden berechnet, die sowohl zu Baseline als auch zu Zyklus 9 erhoben wurden.

⁵⁾ Differenz wurde nur für die 11 Teilnehmenden berechnet, die sowohl zu Baseline als auch zu Zyklus 9 erhoben wurden.

⁶⁾ Differenz wurde nur für die 19 Teilnehmenden berechnet, die sowohl zu Baseline als auch zu Zyklus 9 erhoben wurden.

Abkürzungen: 6MWT: 6-Minuten-Gehtest; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; PN: Plexiformes Neurofibrom; SD: Standardabweichung.