

Mirdametinib (Neurofibromatose Typ 1)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G25-28

Version: 1.0

Stand: 18.12.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2156

DOI: 10.60584/G25-28

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Mirdametinib (Neurofibromatose Typ 1) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.10.2025

Interne Projektnummer

G25-28

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G25-28>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirdametinib (Neurofibromatose Typ 1); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-28>.

Schlagwörter

Mirdametinib, Neurofibromatose 1, Neurofibrom – Plexiformes, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Mirdametinib, Neurofibromatosis 1, Neurofibroma – Plexiform, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Yvonne Zens
- Stefan Kobza
- Dominik Schierbaum
- Anja Schwalm

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	8
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	11
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	11
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..	11
3.2.1 Behandlungsdauer.....	11
3.2.2 Verbrauch	12
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten	12
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	13
3.2.7 Versorgungsanteile.....	14
3.3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	14
4 Literatur	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
NIH	National Institute of Health
NF1	Neurofibromatose Typ 1
PN	plexiforme Neurofibrome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Mirdametininib als Monotherapie wird angewendet für die 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.

1.2 Verlauf des Projekts

Mirdametininib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die folgenden Angaben zu bewerten:

- Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)
- Kosten der Therapie für die GKV
- Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V

Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2025 übermittelt.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie über die Kosten der Therapie für die GKV beschließt der G-BA.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der plexiformen Neurofibrome (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen [1,2]. Demnach wird Mirdametinib als Monotherapie für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 ab einem Alter von 2 Jahren angewendet [1,2].

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Rate / Anteil	Ergebnis (Patientenzahl ^a)
1	Kinder ab 2 Jahren und Erwachsene in Deutschland	–	83 078 200 Personen
2	Patientinnen und Patienten mit NF1	18,18–31,61 pro 100 000	15 104–26 262
3	Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN	49,75 %–57,14 %	7515–15 007
4	Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN	52,15 %	3919–7826
5	Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN	39,38 %–40,38 %	1544–3161
6	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,03 %	1360–2783
a. sofern nicht anders angegeben GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Kinder ab 2 Jahren und Erwachsene in Deutschland

Der pU ermittelt aus den Angaben der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahlen zum 31.12.2024 die geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Personen im Alter ab 2 Jahren [3]. Diese Angaben basieren auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (Auswirkungen einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos). Demnach lebten zum Stichtag 83 078 200 Personen im Alter ab 2 Jahren in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NF1

Zur Ermittlung der Anzahl pädiatrischer und erwachsener Patientinnen und Patienten mit NF1 greift der pU auf die beiden Publikationen Ejerskov et al. 2023 [4] und Lee et al. 2023 [5] zurück, aus denen er jeweils eine Prävalenzrate ableitet.

Die Prävalenzrate für die Berechnung der unteren Grenze der Spanne von Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter ab 2 Jahren leitet der pU aus der Publikation von Ejerskov et al. 2023 [4] ab. Berichtet wird darin über eine landesweite Kohortenstudie mit allen von NF1 Betroffenen, die zwischen dem 01.01.2000 und dem 01.07.2020 in den beiden für die Betreuung dieser Patientinnen und Patienten zuständigen nationalen Kompetenzzentren in Dänemark beobachtet wurden [4]. Für alle Betroffenen musste eine bestätigte klinische Diagnose der NF1 in der elektronischen Patientenakte vorliegen [4]. Grundsätzliche Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Personen, Diagnosekriterien des National Institutes of Health (NIH), Daten zu PN-Symptomen, Schmerzmedikation, Behandlung der PN sowie funktionellen Beeinträchtigungen wurden mithilfe einer webbasierten Plattform erfasst [4]. Zum Stichtag 01.07.2020 wurden 1099 Personen mit NF1 identifiziert, bestehend aus 989 Personen mit aktivem Follow-up-Status und 110 mit geschlossenen Akten, d. h. Personen, die in den letzten 5 Jahren keinen Follow-up-Termin hatten, verstorben, an einen anderen Ort verlegt oder ausgewandert waren [4]. Von den 989 Personen waren 278 pädiatrische und 711 erwachsene Patientinnen und Patienten. Die zugehörige Altersspanne lag bei 1,7 bis 91,7 Jahren [4]. 1046 Patientinnen und Patienten waren gemäß Angaben des Autorenteam am Leben, sodass Ejerskov et al. die NF1-Rate in Dänemark für das Jahr 2020 auf 1 Fall pro 5500 Personen schätzten [4]. Dies entspricht einer Punktprävalenzrate von 18,18 je 100 000 Personen.

Die Prävalenzrate für die Berechnung der oberen Grenze der Spanne von Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter ab 2 Jahren leitet der pU aus der Publikation von Lee et al. 2023 [5] ab. Hierbei handelt es sich um eine systematische Übersichtsarbeit, für die im Februar 2021 eine systematische Suche nach allen verfügbaren begutachteten (peer-reviewed) Primärstudien, Übersichtsarbeiten sowie Metaanalysen zur Inzidenz und / oder Prävalenz von u. a. NF1 in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, Embase, Web of Science und Cinahl

durchgeführt wurde [5]. Als weitere Suchquelle wurden die Referenzlisten relevanter Volltexte gesichtet [5]. Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander und Diskrepanzen wurden unter Hinzuziehung einer 3. Person aufgelöst [5]. Zur Einschätzung der Qualität der Studien wurde das Joanna Briggs Institute Prevalence Critical Appraisal Tool verwendet [5]. Die Erfüllung bestimmter Kriterien dieser Bewertung — wie bspw. die Anwendung standardisierter Diagnosekriterien (im Fall von NF1 die Kriterien des NIH von 1988) — sowie eine Publikation in englischer, spanischer oder französischer Sprache waren für den Einschluss erforderlich [5]. Die gepoolten Inzidenz- und Prävalenzraten wurden mittels Meta-Analysen mit zufälligen Effekten geschätzt [5]. Die Informationsbeschaffung ergab insgesamt 9 Studien, die Daten zur Prävalenz der NF1 lieferten [5]. Die Metaanalyse des Autorenteams ergab eine Prävalenzrate von 1 Fall je 3164 Personen, was einer Prävalenzrate von 31,61 je 100 000 Personen entspricht.

Der pU überträgt die Prävalenzraten auf die Anzahl der Personen aus Schritt 1 und berechnet so eine Spanne von 15 104 bis 26 262 Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter ab 2 Jahren.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN

Zur Ermittlung der Anzahl pädiatrischer und erwachsener Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN greift der pU auf die Publikation Nguyen et al. 2012 [6] sowie die bereits in Schritt 2 beschriebene Studie von Ejerskov et al. 2023 [4] zurück, aus denen er jeweils einen Anteilswert entnimmt bzw. berechnet.

Den Anteil von Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN für die Berechnung der unteren Grenze der Spanne entnimmt der pU der Publikation Nguyen et al. 2012 [6]. In diese retrospektive Kohortenstudie im deutschen Versorgungskontext wurden 201 Patientinnen und Patienten (ohne Altersbeschränkung) mit nach den Kriterien des NIH diagnostizierter NF1 eingeschlossen, die in den Jahren 2003 bis 2008 mittels einer Ganzkörper-Magnetresonanztomografie (MRT) hinsichtlich des Vorkommens von internen PN untersucht worden sind [6]. Das Alter der Studienkohorte lag zum Zeitpunkt der 1. Ganzkörper-MRT bei 1,7 bis 63,4 Jahren [6]. Das Autorenteam berichtet, dass hierbei bei insgesamt 100 der 201 (49,75 %) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit NF1 mindestens 1 großes (≥ 3 cm) internes PN festgestellt wurde [6].

Den Anteil von Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN für die Berechnung der oberen Grenze der Spanne leitet der pU aus der in Schritt 2 dargestellten Studie von Ejerskov et al. 2023 [4] ab. Dort wird berichtet, dass zum Stichtag 01.07.2020 106 der pädiatrischen bzw. 461 der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktivem Follow-up-Status sowie 61 der Patientinnen und Patienten mit geschlossenen Akten und somit insgesamt 628 der 1099 Personen mit NF1 mindestens 1 internes PN aufwiesen [4]. Hieraus berechnet der pU einen Anteil von 57,14 %.

Durch Übertragung der Spanne von 49,75 % bis 57,14 % auf die Angaben in Schritt 2 berechnet der pU eine Spanne von 7515 bis 15 007 Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN im Alter ab 2 Jahren.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten, bei denen das PN symptomatisch ist, greift der pU erneut auf die Publikation Ejerskov et al. 2023 [4] aus Schritt 2 zurück. Ausgangsbasis hierfür sind die Betroffenen mit großen PN (≥ 3 cm), für die weiterführende Daten wie klinische und bildgebende Daten erhoben wurden [4]. Das Autorenteam berichtet, dass aus der Gesamtkohorte von 1099 Personen mit NF1 für 31 der 35 pädiatrischen bzw. 132 der 172 erwachsenen Betroffenen mit mindestens 1 großen PN Informationen zu Symptomen vorlagen [4]. Hiervon wiesen 16 der pädiatrischen und 69 der erwachsenen Patientinnen und Patienten mindestens ein symptomatisches PN auf, wobei Schmerz das am häufigsten dokumentierte Symptom darstellte [4]. Aus diesen Angaben berechnet der pU einen Anteil von 52,15 % an Patientinnen und Patienten mit symptomatischen PN.

Diesen Anteil multipliziert der pU mit der Spanne aus Schritt 3 und ermittelt auf diese Weise eine Spanne von 3919 bis 7826 Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN im Alter ab 2 Jahren.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN

Laut pU existiert keine allgemeingültige Definition für inoperable PN. Aus Konsistenzgründen operationalisiert er inoperable PN in Übereinstimmung mit Angaben aus den Fachinformationen [1,2] zu der Zulassungsstudie zur klinischen Wirksamkeit als diejenigen PN, die nicht vollständig entfernt werden können, weil das Risiko von wesentlicher Morbidität aus folgenden Gründen besteht: Umhüllung von lebenswichtigen Strukturen oder Nähe zu diesen, Invasivität oder hoher Vaskularität der PN.

Den Anteil für die Berechnung der unteren Grenze der Spanne leitet der pU aus der in Schritt 2 dargestellten Studie von Ejerskov et al. 2023 [4] ab. Ausgangsbasis hierfür sind wiederum die Betroffenen mit großen PN (≥ 3 cm), für die weiterführende Daten wie klinische und bildgebende Daten erhoben wurden [4]. Inoperable PN wurden als PN definiert, bei denen ein chirurgischer Eingriff nicht möglich war oder keine vollständige Resektion durchgeführt werden konnte; davon unabhängig war chirurgisches Debulking zur Symptomlinderung möglich [4]. Das Autorenteam berichtet, dass für 34 pädiatrische Betroffene mit insgesamt 40 PN bzw. 159 erwachsene Betroffene mit insgesamt 191 PN weiterführende chirurgisch relevante Informationen zu den PN vorlagen [4]. Weiter wird angegeben, dass insgesamt 14 von 40 PN bei den 34 pädiatrischen Betroffenen und 62 von 191 PN bei den 159 erwachsenen Betroffenen inoperabel waren [4]. Der pU leitet hieraus einen Anteil von 39,38 % für Patientinnen und Patienten mit inoperablen PN ab.

Den Anteil für die Berechnung der oberen Grenze der Spanne leitet der pU aus der Publikation Nguyen et al. 2013 [7] ab. In dieser retrospektiven Kohortenstudie im deutschen Versorgungskontext wurden Patientinnen und Patienten (ohne Altersbeschränkung) hinsichtlich des Wachstumsverhaltens ihrer PN nach einer Operation untersucht. Eingeschlossen wurden Personen mit nach den Kriterien des NIH diagnostizierter NF1, die sich in den Jahren 1999 bis 2010 der chirurgischen Entfernung von mindestens 1 PN unterzogen hatten [7]. Zu den Indikationen für die Operationen gehörten Entstellung, Schmerzen und funktionelle Defizite. Das Alter der Studienkohorte lag bei 3,2 bis 64,2 Jahren [7]. Dem pU zufolge konnten bei 13 von 52 (25 %) Patientinnen und Patienten mit NF1 und PN die PN vollständig entfernt werden. Die Operation führte bei 24 der 52 (46,15 %) Patientinnen und Patienten zur Symptombefreiheit [7]. Mittels Multiplikation der Gegenwerte dieser beiden Prozentsätze (75 % bzw. 53,85 %) leitet der pU einen Anteil in Höhe von 40,38 % für Patientinnen und Patienten mit inoperablen PN ab.

Durch Übertragung der Spanne von 39,38 % bis 40,38 % auf die Angaben in Schritt 4 berechnet der pU eine Spanne von 1544 bis 3161 Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 symptomatischen sowie inoperablen PN im Alter ab 2 Jahren.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,03 % [3,8] ermittelt der pU eine Anzahl von 1360 bis 2783 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind jedoch insbesondere aufgrund des Vorgehens in Schritt 3 überschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sowie weitere kritische Aspekte werden nachfolgend dargestellt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NF1

Die vom pU herangezogene Prävalenzrate für die Berechnung der oberen Grenze der Spanne von Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter ab 2 Jahren beruht auf der gepoolten Prävalenzrate von insgesamt 9 Studien. Für 4 dieser Studien waren die Daten im Rahmen eines Screeningkontextes erhoben worden, für die verbleibenden 5 Studien aus Patientenakten [5]. Das Autorenteam der zugrunde liegenden systematischen Übersichtsarbeit stellt darüber hinaus nach diesen beiden Erhebungskontexten differenzierte Analysen zur Verfügung. Die Metaanalyse basierend auf Studiendaten, die in einem Screeningkontext erhoben worden sind, ergab eine Prävalenz von 49,5 (95 %-KI [24,7; 99,2]) je 100 000 Personen [5]. Dabei wurden in den zugrunde liegenden Studien selektive Alters- und Geschlechtskohorten betrachtet, Faktoren, die auch aus Sicht des Autorenteams das heterogene Ergebnis dieser

Analyse begründen [5]. Demgegenüber ergab die Metaanalyse basierend auf Studiendaten, die aus Patientenakten erhoben worden sind, eine präzisere Schätzung: eine Prävalenzrate von 23,1 (95 %-KI [21,3; 25,0]) je 100 000 Personen [5]. In Anbetracht der nachfolgend vom pU herangezogenen Anteilswerte (und deren Erhebung in den jeweils zugrunde gelegten Studien) stellt die Prävalenzrate aus Patientenaktendaten für die vorliegende Bewertung eine geeignetere Ausgangsbasis dar als der gepoolte Schätzer aus Patientenakten und Screeningstudien.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN

Für die Untergrenze legt der pU die retrospektive Studie von Nguyen et al. 2012 [6] zugrunde. Wie bereits in einem früheren Bewertungsverfahren zur gleichen Erkrankung [9,10] konstatiert, ist unklar, ob der hieraus entnommene Anteilswert aus einer selektierten Patientengruppe entnommen wurde. Denn es ist fraglich, ob in der Versorgung bei allen Patientinnen und Patienten ein Ganzkörper-MRT veranlasst wird. Demgegenüber steht mit der vom pU für die Berechnung des Anteils für die Obergrenze herangezogenen Studie Ejerskov et al. 2023 [4] grundsätzlich eine geeignetere Datenbasis zur Verfügung. Aus der Publikation geht hervor, dass solche Untersuchungen bei den Patientinnen und Patienten nicht regelhaft, sondern lediglich anlassbezogen durchgeführt wurden [4]. Infolgedessen ist der Anteilswert aus Nguyen et al. 2012 nicht auf die Population aus Schritt 2 übertragbar.

Der vom pU aus Ejerskov et al. 2023 abgeleitete Anteilswert bezieht sich auf PN jeglicher Größe. Da sich jedoch der vom pU in Schritt 4 veranschlagte Anteilswert für symptomatische PN auf große PN bezieht, wäre es sachgerechter gewesen, aus Ejerskov et al. 2023 einen Anteilswert auf Basis der Patientinnen und Patienten mit großen PN zu ermitteln. Bei Berücksichtigung der 207 Patientinnen und Patienten mit großen PN ergibt sich ein Anteilswert in Höhe von ca. 19 %. Dementsprechend stellt die vom pU veranschlagte Spanne von 49,75 % bis 57,14 % für große PN eine Überschätzung dar. Auch bei zusätzlicher Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit diagnostizierten symptomatischen PN, die kleiner als 3 cm und inoperabel sind, ist davon auszugehen, dass die Patientenzahl niedriger liegt als vom pU angegeben.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN

Beim Vorgehen des pU wird implizit davon ausgegangen, dass sich die Verteilung der Symptomatik bei Fällen ohne Informationen zu Symptomen genauso verhält wie bei Fällen mit vorliegenden Informationen zu Symptomen. Dies führt insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Fällen ohne Informationen zu Symptomen von ca. 21 % in der zugrundeliegenden Quelle zu Unsicherheit.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN

Die Herleitung des Anteils für die Berechnung der unteren Grenze der Spanne von Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN ist methodisch nicht sachgerecht. Das Vorgehen des pU impliziert, dass der Publikation Ejerskov et al. 2023 [4] zu entnehmen ist, wie viele Personen von einem inoperablen PN betroffen waren. Das ist aber nicht der Fall. Stattdessen sind der Publikation lediglich PN-basierte Daten zu entnehmen. Da je Person mehrere PN vorliegen können und ein Teil von ihnen operabel und ein Teil inoperabel sein kann, erlauben die PN-basierten Daten keine Ableitung eines Anteilswerts für Personen mit inoperablen PN. Darüber hinaus ist der Publikation Ejerskov et al. 2023 [4] nicht zu entnehmen, ob und falls ja, wie hoch der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten war, die trotz Vorliegen eines inoperablen PN infolge des dennoch gemäß Autorenteam möglichen chirurgischen Debulkings symptomfrei wurden und deshalb dann nicht mehr vom Anwendungsgebiet umfasst wären. Der Publikation ist zu entnehmen, dass immerhin bei mehr als der Hälfte der inoperablen PN ein chirurgisches Debulking durchgeführt wurde [4]. In der Summe ist der vom pU abgeleitete Anteil für die Berechnung der Untergrenze daher mit Unsicherheit behaftet.

Auch die Herleitung des Anteils für die Berechnung der oberen Grenze der Spanne von Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN aus Nguyen et al. 2013 [7] ist methodisch nicht sachgerecht. Die jeweiligen Anteilswerte und damit die jeweiligen Gegenwerte sind nicht unabhängig voneinander, da mehrere Betroffene sowohl bei der Berechnung des ersten als auch des zweiten Anteilswertes berücksichtigt wurden. Darüber hinaus zeigen die vom Autorenteam präsentierten Daten, dass eine Symptomatik trotz vollständiger Entfernung des PN fortbestehen kann [7] und damit den vom pU gewählten methodischen Ansatz der Verwendung von Gegenwerten entgegen steht.

Aus den in der Publikation präsentierten individuellen Patientendaten ließe sich allerdings direkt ein Maximalwert für den interessierenden Anteil ableiten (siehe Tabelle 1 in Nguyen et al. 2013 [7]). Demnach wären 25 von 52 Patientinnen und Patienten als symptomatisch und inoperabel einzuordnen. Dies entspräche einem Maximalanteil von 48 %. Hierbei ist jedoch unsicher, ob das dort für einzelne Patientinnen und Patienten dokumentierte Vorliegen einer neuen Symptomatik nach Operation direkte Folge des Eingriffs oder durch das zugrunde liegende PN verursacht war. Davon unabhängig wurden in dieser Studie jedoch ausschließlich bereits operierte Personen betrachtet [7], sodass die ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfassten Betroffenen mit inoperablen PN, die auch kein Debulking zur Symptomlinderung erhalten, in dieser vom pU zugrunde gelegten Quelle fehlen. In der Summe ist der vom pU abgeleitete Anteil für die Berechnung der Obergrenze daher auch mit Unsicherheit behaftet.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegt kein Verfahren vor, das eine direkte Vergleichbarkeit von Patientenzahlen für die Altersgruppe der pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren erlaubt. Für Selumetinib, das für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 zugelassen ist, wurde eine deutlich niedrigere Anzahl von Patientinnen und Patienten angegeben (ca. 510 bis 740) [11]. Es ist plausibel, dass der pU für Mirdametinib eine höhere Anzahl schätzt, da das Anwendungsgebiet von Mirdametinib weiter gefasst ist (Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren). Sowohl die damalige Schätzung der Patientenzahlen als auch die Patientenzahlen im aktuellen Verfahren sind als überschätzt zu bewerten.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Da es sich bei der NF1 um eine genetische Erkrankung handelt, geht der pU von einer gleichbleibenden Prävalenz und damit von keiner maßgeblichen Veränderung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet innerhalb der nächsten 5 Jahre aus.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Mirdametinib	pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	1360–2783	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist überschätzt.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aufgrund des Vorgehens des pU bei der Bestimmung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (siehe Abschnitt 3.2.4) gelten die Angaben für das 1. Behandlungsjahr.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Mirdametinib entsprechen den Fachinformationen [1,2].

Da in den Fachinformationen [1,2] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,2].

Der Verbrauch von Mirdametinib richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). In den Fachinformationen werden Dosisempfehlungen für 4 KOF-Gruppen zugrunde gelegt. Der pU berechnet den Verbrauch von Mirdametinib im Rahmen einer Spanne. Deren Untergrenze wird durch die empfohlene Dosierung für die niedrigste KOF-Gruppe und deren Obergrenze durch die in den Fachinformationen angegebene Höchstdosis, die der empfohlenen Dosierung der höchsten KOF-Gruppe entspricht, abgebildet. Demnach liegt die Verbrauchsspanne von Mirdametinib bei 546 mg bis 2184 mg pro Jahr.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Mirdametinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2025, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen [1,2].

Der pU legt 1 augenärztliche Untersuchung zugrunde und setzt hierfür den Mittelwert aus den altersabhängigen augenärztlichen Grundpauschalen an. Er gibt an, dass gemäß Fachinformationen [1,2] vor Einleitung der Behandlung eine augenärztliche Untersuchung erforderlich ist und diese patientenindividuell in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu wiederholen ist.

Darüber hinaus berücksichtigt der pU 4 echokardiografische Untersuchungen. Er gibt an, dass gemäß Fachinformationen [1,2] die linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor Einleitung der Behandlung per Echokardiogramm zu beurteilen ist und diese während des 1. Jahres alle 3 Monate zu wiederholen ist.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Aus den Angaben des pU ergeben sich für Mirdametinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 79 768,82 € bis 316 499,99 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU sind unter Annahme der von ihm angesetzten Häufigkeiten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (siehe Abschnitt 3.2.4) plausibel.

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Mirdametinib	pädiatrische und erwachsene Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	79 394,77–316 125,94	374,05	0	79 768,82 ^b –316 499,99 ^a	Die Angaben des pU beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr und sind unter Annahme der von ihm angesetzten Häufigkeiten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen plausibel.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. eigene Berechnung (Summe der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen)</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Mirdametinib. Laut pU erfolgt die Therapie mit Mirdametinib überwiegend ambulant. Er benennt außerdem die in den Fachinformationen [1,2] benannten Kontraindikationen.

3.3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0 % an. Hierzu legt der pU zwar keine SAS-Auszüge vor. Basierend auf den vom pU mitgelieferten Studienregister-einträgen lassen sich seine Angaben jedoch nachvollziehen.

4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. SpringWorks Therapeutics. Ezmekly 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 07.2025 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. SpringWorks Therapeutics. Ezmekly 1 mg / -2 mg Hartkapseln [online]. 07.2025 [Zugriff: 06.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31. Dezember 2024; Code: 12421-0002. 2025.
4. Ejerskov C, Farholt S, Nielsen FSK et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. *Oncol Ther* 2023; 11(1): 97–110. <https://doi.org/10.1007/s40487-022-00213-4>.
5. Lee TJ, Chopra M, Kim RH et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 292. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02911-2>.
6. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 75. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-75>.
7. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med* 2013; 15(9): 691–697. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.30>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024. 2025.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (Neurofibromatose Typ 1) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 21.11.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-24_selumetinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (Neurofibromatose Typ 1); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 21.11.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/g23-14_selumetinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0-1.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)) [online]. 2023 [Zugriff: 21.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6346/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_BAnz.pdf.