NYE METODER

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

Skjema for leverandører

En leverandør som ønsker offentlig finansiering av et legemiddel/legemiddelindikasjon i den norske spesialisthelsetjenesten, skal anmode om vurdering i Nye metoder ved å fylle ut dette skjemaet.

Utfylt anmodningsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet både ha et forslag til type helseøkonomisk analyse og en plan for når de leverer dokumentasjonen. Merk at dokumentasjon i henhold til oppdraget fra Bestillerforum for nye metoder må leveres inn senest 12 måneder etter anmodningstidspunktet.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Mer informasjon og veiledning finnes i artikkelen For leverandører (nyemetoder.no)

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (må krysses av): ☒

Fyll ut dato for innsending av skjema: 29.09.2026

1 Kontaktopplysninger	
1.1 Leverandør (innehaver/søker av markedsføringstillatelse i Norge)	Merck AS
1.2 Navn kontaktperson	Mona Irene Andersen
1.3 Stilling kontaktperson	Market Access Manager
1.4 Telefon	Office phone: +47 67 90 35 90 | Mobile: +47 95798057
1.5 E-post	mona.andersen@merckgroup.com
Ekstern representasjon - vedlegg fullmakt	
1.6 Navn/virksomhet	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
1.7 Telefon og e-post	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

2 Legemiddelinformasjon og indikasjon	
2.1 Hva gjelder anmodningen? *Kryss av for hva anmodningen gjelder*	Et nytt virkestoff ☐ En indikasjonsutvidelse / ny indikasjon ☒ En ny styrke eller formulering ☐
2.2 Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	For the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in adult patients with neurofibromatosis type 1 (NF1)

Indikasjonen skal oppgis på norsk. Hvis prosess for godkjenning pågår, oppgi også indikasjon på engelsk. *Merk: Leverandør skal anmode om vurdering av hele indikasjonen som de har fått godkjent eller søker om godkjenning for. Dersom leverandør foreslår en avgrensning til undergrupper, må dette begrunnes og leverandør må levere dokumentasjonen som trengs for å foreta en vurdering av undergruppen i tillegg til dokumentasjonen for hele indikasjonen.*	European Medicine Agency. Summary of product characteristics: Ezmekly, INN-mirdametinib Ezmekly som monoterapi er indisert til behandling av symptomatiske, inoperable pleksiforme nevrofibromer (PN) hos pediatriske og voksne pasienter med nevrofibromatose type 1 (NF1) i alderen 2 år og eldre Ezmekly, INN-mirdametinib Denne anmodningen gjelder for voksne pasienter over 18 år. Ezmekly til bruk hos pediatriske pasienter fikk godkjenning om refusjon fra 1.august 2026
2.3 Handelsnavn	Ezmekly
2.4 Generisk navn/virkestoff	Mirdametinib
2.5 ATC-kode	L01EE05
2.6 Administrasjonsform og styrke *Oppgi også forventet dosering og behandlingslengde* *Skriv kort*	Ezmekly 1 mg harde kapsler eller 2 mg harde kapsler Anbefalt dose av Ezmekly er 2 mg/m2 kroppsoverflate (BSA) to ganger daglig (omtrent hver 12. time) de første 21 dagene av hver 28-dagers syklus. Maksimal dose er 4 mg to ganger daglig (se tabell 1). For pediatriske pasienter i alderen 2 til 5 år og for pasienter som ikke kan svelge kapsler hele, er Ezmekly også tilgjengelig som en dispergerbar tablettformulering på 1 mg som kan dispergeres i vann. Anbefalt dose for pasienter med BSA under 0,40 m2 har ikke blitt fastslått Behandling med Ezmekly skal fortsette til progresjon av PN eller utvikling av uakseptabel toksisitet
2.7 Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. *Skriv kort*	Mirdametinib er en selektiv, ikke-kompetitiv hemmer av mitogenaktivert proteinkinase 1 og 2 (MEK1/2). Mirdametinib blokkerer MEK-aktivitet og RAS-RAF-MEK signalveien. Derfor blokkerer MEK-hemming proliferasjon og overlevelse av tumorceller hvor RAF-MEK-ERK veien er aktivert.

3 Historikk – virkestoff og indikasjon

3.1 Har Nye metoder behandlet metoder med det aktuelle virkestoffet tidligere?	Ja ☒ Nei ☐ ID-nummer: **ID2025_106 (pediatri) ID2026_016 (adult)**

Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder	
3.2 Er du kjent med om andre legemidler/virkestoff er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☐ Nei ☒ ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
3.3 Er du kjent med om det er gjennomført en metodevurdering i et annet land som kan være relevant i norsk sammenheng? *Hvis ja, oppgi referanse*	Ja ☐ Nei ☒ Referanse: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

4 Status for markedsføringstillatelse (MT) og markedsføring

4.1 Har legemiddelet MT i Norge for en eller flere indikasjoner? *Hvis ja - skriv inn dato for norsk MT for den første indikasjonen*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for MT for første indikasjon: 17.07.2025
4.2 Markedsføres legemiddelet i Norge?	Ja ☒ Nei ☐
4.3 Har legemiddelet MT i Norge for anmodet indikasjon? *For alle metoder: Fyll ut prosedyrenummer i EMA (det europeiske legemiddelbyrået)* *Hvis metoden ikke har MT i Norge, fyll ut forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP opinion i EMA.* *Hvis metoden har MT i Norge, fyll ut dato for MT*	MT i Norge: Ja ☒ Nei ☐ Prosedyrenummer i EMA: EMEA/H/C/006460
	Hvis metoden ikke har MT: Forventet tidspunkt for CHMP opinion i EMA (måned/år): Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst. Forventet tidspunkt for markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen i Norge (måned/år): Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
	Hvis metoden har MT: Dato for MT i Norge for den aktuelle indikasjonen: 17.07.2025
4.4 Har legemiddelet en betinget markedsføringstillatelse for anmodet indikasjon?	Ja ☒ Nei ☐ Beskrivelse:

Hvis ja, fyll ut en beskrivelse av hva som skal leveres til EMA og når.	Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov. In order to confirm the efficacy and safety of mirdametinib in the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in adults and children aged 2 years and older with neurofibromatosis type 1 , the MAH should submit an updated analysis of the study MEK-NF-201 with a data cut-off of 22 December 2028 that will provide an additional 5 years of follow-up. Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): In order to confirm the long-term safety of mirdametinib, in the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in adults and children aged 2 years and older with neurofibromatosis type 1 (NF1), the MAH should conduct and submit the results of a study conducted in patients with NF1 who have been prescribed at least one dose of mirdametinib and who are aged 2 and above at the start of mirdametinib Ezmekly, INN-mirdametinib
4.5 Har anmodet indikasjon vært i «accelerated assessment» hos EMA?	Ja ☒ Nei ☐
4.6 Har legemiddelet «orphan drug designation» i EMA? *Hvis ja, fyll ut dato*	Ja ☒ Nei ☐ Dato for «orphan drug designation»: 25.07.2019

5 Ordning for forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler

5.1 Er legemiddelet registrert i Nye metoders ordning «Forenklet vurdering av PD-(L)1-legemidler"?	Ja ☐ Nei ☒

6 Sammenlignbarhet og anbud

6.1 Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller	Ja ☒ Nei ☐ Kommentar:

tilsvarende effekt til den aktuelle indikasjonen?	Koselugo (selumetinib)
6.2 Vurderer leverandør at legemiddelet i anmodningen er sammenlignbart med et eller flere andre legemidler som Nye metoder har besluttet å innføre til den samme indikasjonen? *Hvis ja, hvilke(t)? Oppgi ID-nummer på metoden/metodene i Nye metoder*	Ja ☐ Nei ☒ Legemiddel og ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
6.3 Er det eksisterende anbud på terapiområdet som kan være aktuelt for legemiddelet?	Ja ☐ Nei ☒ Kommentar: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

7 Nordisk samarbeid JNHB (Joint Nordic HTA-bodies)

7.1 Er anmodet indikasjon aktuell for utredning i det nordiske HTA-samarbeidet JNHB? *Hvis nei, begrunn kort*	Ja ☐ Nei ☒ Begrunnelse: Det finnes ingen enighet om behandlingsalternativer på tvers av Norden. Det finnes heller ingen nasjonale retningslinjer å sammenligne, ettersom hver pasient trenger et individuelt tilpasset behandlingsprogram bestemt av et tverrfaglig team bestående av ulike spesialister, inkludert kirurger, nevrologer, genetikere, barneleger og radiologer. Beslutninger om indikasjon for og omfang av kirurgi må tilpasses svulstens utbredelse, lokalisasjon, veksthastighet, radiologiske funn og vurderes i sammenheng med den enkelte pasients generelle helsetilstand.

8 Europeisk samarbeid om vurdering av relativ effekt og sikkerhet (HTAR)

8.1 Er anmodet legemiddel/indikasjon omfattet av regelverket for utredning av relativ effekt og sikkerhet i europeisk prosess (HTAR)? *Hvis ja, fyll ut dato for søknad om MT til EMA*	Ja ☐ Nei ☒ Dato for søknad til EMA: Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.

9 Helseøkonomisk dokumentasjon og forslag til helseøkonomisk analyse	
9.1 Hvilken type helseøkonomisk analyse foreslår leverandøren? *F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse.* *Begrunn forslaget*	Merck anmodet om metodevurdering ID2026_016 for Ezmekly til behandling av voksne pasienter. Ved tidspunkt for anmodning ble det forsøkt å etablere en kostnadseffektivitetsmodell basert på tilgjengelig dokumentasjon om den foreslåtte behandlingen, sykdomsbyrden behandlingslandskapet. Da sykdommen er svært heterogen viste det å være veldig vanskelig å få til. Evidensen for en robust sammenligning med BSC mangler, blant annet på grunn av manglende direkte head-to-head i ReNeu-studien og begrenset offentlig tilgjengelig data. Som følge av dette er det for tiden utilstrekkelig evidens til å støtte en robust helseøkonomisk modellering mellom mirdametinib og BSC hos voksne ved bruk av vanlige modelleringsmetoder. Voksne NF1-PN kan pasienter være klassifisert som "stabile" mhp tumorstørrelse over lengre perioder, men varigheten er individuel noe som gjør det utfordrende å måle effekt. «Stabile» pasienter kan likevel oppleve •Økende smerter •Funksjonsnedsettelse •Økende bruk av analgetika/opioider •Redusert livskvalitet •Lavere produktivitet Sykdomsbyrden totalt sett er svært krevende og alvorlig (se alvorlighet under pkt.10.5) Vi foreslår derfor å dokumentere alle tilgjengelige kliniske data om sikkerhet og effekt av mirdametinib i en vurdering som ikke inkluderer en helseøkonomisk analyse.En slik vurdering vil innebære en kritisk gjennomgang av dokumentasjonen for effekt og sikkerhet fra den avgjørende ReNeu-studien, og sette funnene inn i en kontekst preget av dagens behandlingssituasjon; tradisjonelt har det ikke vært tilgjengelig noen godkjent farmakologisk behandling, og oppfølgingen har i stor grad vært begrenset til støttebehandling og – der det er mulig – kirurgi. Det bør legges særlig vekt på er klinisk relevante utfall, som tumorrespons, varighet av respons, symptomlindring, fysisk funksjon, livskvalitet og tolerabilitet. Vurderingen bør videre ta hensyn til sykdommens alvorlighetsgrad, det udekkede medisinske behovet hos voksne med NF1-assosierte pleksiforme nevrofibromer, samt den samlede dokumentasjonen som underbygger nytte-risiko-

	profilen til mirdametinib. Gitt at tilstanden er sjelden, og de metodiske utfordringene knyttet til å fremskaffe robust komparativ dokumentasjon, vil innsendelsen fokusere på å fastslå om den tilgjengelige kliniske dokumentasjonen viser et meningsfylt terapeutisk fremskritt for en pasientgruppe med betydelig sykelighet og begrensede behandlingsalternativer, snarere enn å estimere kostnadseffektivitet gjennom en kostnad-nytte- eller kostnadsminimeringsanalyse.
9.2 Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle undergrupper.	Symptomatiske, voksne pasienter med nevrofibromatose type 1 (NF1) med inoperable pleksiforme nevrofibromer (PN) i alderen 2 år og eldre.
9.3 Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn? (H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm etc.) *Angi det som er relevant med tanke på hvilken type analyse som foreslås.*	To fase 2b-studier (se tabell 11 nedenfor)
9.4 Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Pasientomfanget av voksne pasienter med pleksiforme nevrofibromer type 1 som ikke kan opereres vil være begrenset. Per idag har klinikere estimert dette til ca 11-12 pasienter tilsvarende totalt 47 MNOK pr år i AUP (se også pkt 10.7)
9.5 Forventet tidspunkt (måned og år) for levering av dokumentasjon til Direktoratet for medisinske produkter og/eller Sykehusinnkjøp HF. *Tidspunkt må oppgis*	Uke 51, 2026

10 Sykdommen og eksisterende behandling

10.1 Sykdomsbeskrivelse for aktuell indikasjon *Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser*	**Om NF1** Neurofibromatose type 1 (NF1) er en arvelig, autosomal dominant genetisk sykdom som skyldes mutasjon i NF1-genet. Sykdommen er svært variabel i uttrykk, og kan gi manifestasjoner i hud, skjelett, nervesystem og øyne – fra café-au-lait-flekker og fregner i hudfolder til Lisch-noduli, synsnervegliom, skjelettavvik og perifere nervetumorer (neurofibromer). Hos en betydelig andel av pasientene utvikles

	plexiforme neurofibromer (PN), godartede, men ofte infiltrerende tumorer som vokser langs nerver og kan gi smerte, funksjonsnedsettelse, disfigurering og i noen tilfeller malign transformasjon (MPNST). Litteraturen viser at pasienter med PN ofte har en mer kompleks og alvorlig NF1-fenotype generelt, med høyere forekomst av andre manifestasjoner som skjelettaffeksjon, psykiatriske og nevrologiske tilstander, samt økt risiko for MPNST. Voksne med symptomatisk PN har dokumentert høy sykdomsbyrde på tvers av flere domener – smerte, fysisk og psykisk funksjon, arbeidsdeltakelse og livskvalitet. (PN) er benigne, men lokalt infiltrerende tumorer som utgår fra perifere nerver og involverer flere fasikler eller nerveplexuser. De forekommer hos ca. 30–50 % av NF1-pasienter. PN kan vokse diffust og infiltrere omkringliggende vev, muskler, kar og organer, noe som gjør kirurgisk fjerning vanskelig eller umulig hos en betydelig andel pasienter. Symptomatiske, inoperable PN kan medføre betydelig morbiditet, inkludert: • Betydelig redusert livskvalitet og psykososial belastning • Motorisk dysfunksjon og redusert bevegelighet • Deformitet og synlig disfigurering • Luftveis-, urinveis- eller tarmobstruksjon (avhengig av lokalisasjon) • Synsforstyrrelser (ved periorbital lokalisasjon) • Smerte Behandlingsrasjonale - den underliggende patologien involverer hyperaktivering av RAS/MAPK-signalveien som er påvirket ved NF1 , er MEK-hemmere en rasjonell målrettet behandlingsstrategi for symptomatiske, inoperable PN hos pasienter med NF1, som beskrevet i indikasjonen og virkningsmekanismen. **Alvorlighetsgrad basert på totalbelastning** Sett i sammenheng er NF1 med symptomatisk PN derfor ikke en isolert tumorsykdom, men en tilstand med betydelig samlet sykdomsbelastning som strekker seg langt utover selve neurofibromet. Den kombinerte effekten av psykososial belastning, nedsatt fysisk

	funksjon, kronisk smerte og risiko for malign utvikling gjør at denne pasientgruppen må anses som en av de mest alvorlig affiserte innenfor NF1-populasjonen. https://www.nature.com/articles/nrdp20174, https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/28/4/847/8466018, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6231202/
10.2 Fagområde *Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden*	Velg fagområde fra menyen: Nevrologi
10.3 Kreftområde *Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt*	Velg kreftområde fra menyen: Velg et element.
10.4 Dagens behandling *Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse*	For NF1 pasienter med pleksiforme nevrofibromer finnes det ingen medikamentell behandling utover smertestillende. Kirurgi er svært sjeldent indisert da risikoen for nevrologisk skade er stor. I enkelte tilfeller utføres kirurgisk debulking, men da med risiko for permanent nevrologisk skade/annen vevsskade og tilbakefall. https://www.nyemetoder.no/494e40/contentassets/02c4d8c8cdba4ea28f9d586cf3d46d50/2026/bestillerforum-16.03.2026-sakspapirer_offentlig-versjon.pdf
10.5 Prognose *Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse*	**Konsekvens for ubehandlede/symptomatiske inoperable pasienter** Samlet indikerer litteraturen at voksne med symptomatisk, inoperabel PN har en betydelig og vedvarende sykdomsbyrde bestående av redusert livskvalitet/arbeidsproduktivitet, funksjonsnedsettelse, disfigurering og smerte. Selv om PN-vekst hos voksne generelt er langsommere enn hos barn, forekommer progresjon, og uten effektiv systemisk behandling der kirurgi ofte ikke et alternativ. https://doi.org/10.1007/s40487-022-00213-4 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12962803/ Alvorlighet: Alvorligheten er kvantifisert ved hjelp av absolutt prognosetap (APT). I beregningen er dagens

	standardbehandling for denne pasientgruppen lagt til grunn som komparator. Denne behandlingen tilsvarer i praksis beste supportive behandling, hovedsakelig begrenset til symptomlindring og smertelindring. Et konservativt minstemål på sykdomsbyrden kan beregnes ved å se på differansen i forventede gjenværende QALYs i normalbefolkningen mellom den alderen pasienten forventes å dø (ca. 72 år) og normalbefolkningens forventede dødsalder (ca. 83 år). Tapte leveår som følge av NF1-PN er estimert til gjennomsnittlig 11,5 år, da DMP i metodevurderingen for Koselugo antar 8-15 år . Denne enkle beregningen, som forutsetter lik livskvalitet gjennom hele livet, gir et QALY-tap på om lag 6,4, og representerer et nedre, forsiktig anslag på effekten av redusert levetid alene. Til sammenligning gir full APT-beregning, der man i tillegg legger til grunn en redusert helserelatert livskvalitet (utility 0,65) hos pasienter med NF1-PN , et betydelig høyere tap på 21,9 QALYs. Ettersom utility-verdien på 0,65 er hentet fra en liten britisk tverrsnittsstudie (n = 35, SD 0,29) [2], og er forbundet med usikkerhet, er det rimelig å anta at det faktiske QALY-tapet ved ubehandlet NF1-PN ligger et sted mellom disse to ytterpunktene: minst 6,4 QALYs som følge av redusert levetid alene, og opp mot 21,9 QALYs dersom den antatte reduksjonen i livskvalitet også legges til grunn. Yoo, H.K., et al., *Impact of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas on the health-related quality of life and work productivity of adult patients and caregivers in the UK: a cross-sectional survey.* BMC Neurol, 2023. **23**(1): p. 419.
10.6 Det nye legemiddelets innplassering i behandlingsalgoritmen	Det er per i dag ingen etablert behandlingsalgoritme innen dette feltet. Ved systemisk behandling med Ezmekly er det til bruk som monoterapi (hjemmebehandling)

10.7 Pasientgrunnlag *Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.* *Antall norske pasienter antatt aktuelle for behandling med legemiddelet til denne indikasjonen.* ** Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives*	**Pasientgrunnlag** **Beskrivelse** Ezmekly er indisert til voksne med NF1 og symptomatisk, inoperabel plexiform neurofibrom (PN). **Insidens og prevalens** Norske data finnes ikke. Estimatet bygger på internasjonale data: finsk NF1-prevalens 1:4088 (Kallionpää et al., 2018) og dansk kohortstudie der 21 % av voksne NF1-pasienter hadde stor PN, hvorav ca. halvparten symptomatisk (Ejerskov et al., *Oncol Ther* 2023). **Antall norske pasienter antatt aktuelle for behandling** Norsk voksenbefolkning (~4 466 000) / 4088 ≈ 1093 voksne med NF1. 1093 ×× 0,21 ×× 0,50 ≈ 115 voksne med stor, symptomatisk PN. Ifølge klinisk ekspertinnspill fra Danmark er om lag 10 % av de symptomatiske tilfellene svært alvorlige og inoperable: 115 ×× 0,10 ≈ **11–12 pasienter**.

11 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
11.1 Studie-ID *Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke*	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 NCT03962543	A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor PD-0325901 in Adolescents and Adults With NF1-Associated Morbid Plexiform Neurofibromas NCT02096471	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.2 Studietype og -design	Phase 2b, multicenter, open label	Phase 2b, single center, open label	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.3 Formål	Investigates the treatment of symptomatic inoperable neurofibromatosis type-	Investigates the response rate based on volumetric magnetic	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	1 (NF1)- associated plexiform neurofibroma	resonance imaging analysis	
11.4 Populasjon *Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier*	A total of 114 patients were recruited for the study. Whereas 58 were adults and 56 were children Inclusion Criteria: • Participant has documented NF1 mutation or a diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) using National Institute of Health (NIH) Consensus Conference criteria inclusive of the presence of a plexiform neurofibroma (PN). • Participant has a PN that is causing significant morbidity. • Participant has a PN that cannot be completely surgically removed. • Participant has a target tumor that is amenable to volumetric MRI analysis. • Participant is willing to undergo a tumor biopsy pre and post treatment if ≥ 18 years of age. • Participant has adequate organ and bone marrow function. Exclusion Criteria: • Participant has abnormal liver function or history of liver disease.	A total of 19 patients were recruited for the study. Inclusion Criteria: • All studies to determine eligibility must be performed within 2 weeks prior to enrollment unless otherwise indicated below. All clinical and laboratory data required for eligibility of a subject must be available in the subject's medical or research record. • All subjects must have EITHER the clinical diagnosis of NF1 using the NIH Consensus Conference criteria OR have a constitutional NF1 mutation documented in a CLIA/CAP certified lab. • For subjects enrolled for tumor progression, progression is defined as: o Presence of new plexiform neurofibroma on MRI or CT (documented by comparison with prior MRI or CT), OR o A measurable increase in plexiform neurofibroma size (≥ 20% increase in the volume, or a ≥ 13% increase in the product of the two longest perpendicular	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	• Participant has lymphoma, leukemia or any malignancy within the past 5 years (except for resected basal/squamous skin carcinomas without metastases within 3 years). • Participant has breast cancer within 10 years. • Participant has active optic glioma or other low-grade glioma requiring treatment. • Participant has abnormal QT interval corrected or other heart disease within 6 months. • Participant has a history of retinal pathology, risk factors for retinal vein occlusion or has a history of glaucoma. • Participant has known malabsorption syndrome or gastrointestinal conditions that would impair absorption of mirdametinib (PD-0325901). • Participant has received NF1 PN-targeted therapy within 45 days. • Participant previously received or is currently receiving therapy with mirdametinib (PD-0325901) or any other MEK1/2 inhibitor. • Participant has received radiation therapy within 6 months or has received radiation to the orbit at any time.	diameters, or a ≥ 6% increase in the longest diameter) documented by comparison of two scans (MRI or CT) approximately one year or less prior to evaluation for this study. • For subjects enrolled for a "major deformity" or "significantly disfiguring" tumor, eligible tumors will be limited to tumors of the head & neck or those on other areas of the body that are unable to be concealed by standard garments. In order to enroll a plexiform neurofibroma for these indications, the Study Chair or Co-Chair must be contacted to review subject eligibility prior to enrollment. • Measurable disease: Subjects must have measurable plexiform neurofibroma(s) amenable to volumetric MRI analysis. The target lesion must be seen on at least 3 consecutive MRI slices, and the field of view must contain the entire tumor of interest. Tumors must be at least 3 mL in volume (most PNs 3 cm in longest diameter will meet this criteria). If the tumor is <3 cm in longest diameter, the subject may still be eligible. Central review of the MRI of the target plexiform is required prior to enrollment to	

	• Participant is unable to undergo or tolerate MRI. • Participant has active bacterial, fungal or viral infection. • Participant has experienced other severe acute or chronic medical or psychiatric conditions within 1 year.	ensure that the tumor is measurable and amenable to volumetric analysis. After consenting, images will be sent for Central review • Age: Subjects must be ≥ 16 years of age at the time of study entry. • Durable Power of Attorney: Adults who are unable to provide informed consent will NOT be enrolled on this study. • Performance Level: Karnofsky greater than or equal to 50% Note: Subjects who are unable to walk because of paralysis, but who are up in a wheelchair, will be considered ambulatory for the purpose of assessing the performance score. • Prior Therapy: Subjects are only eligible if complete resection of a plexiform neurofibroma with acceptable morbidity is not feasible, or if a subject with surgical option refuses surgery. • Subjects who underwent surgery for a progressive plexiform neurofibroma will be eligible to enter the study after the surgery, provided the plexiform neurofibroma was incompletely resected and is evaluable by volumetric analysis. • Subjects may have been previously treated for a plexiform	

		neurofibroma or other tumor/malignancy, but must have fully recovered from the acute toxic effects of all prior chemotherapy or radiotherapy prior to entering this study. • Myelosuppressive chemotherapy: Must not have received within 4 weeks of entry onto this study. • Hematopoietic growth factors: At least 7 days since the completion of therapy with a growth factor that supports platelet, red or white cell number or function. • Biologic (anti-neoplastic agent): At least 14 days since the completion of therapy with a biologic agent. These subjects must be discussed with the Study Chair on a case-by-case basis. • Investigational Drugs: Subjects must not have received an investigational drug within 4 weeks. • Steroids: Subjects with endocrine deficiencies are allowed to receive physiologic or stress doses of steroids if necessary. • 6 months from involved field radiation to index plexiform neurofibroma(s); 6 weeks must have elapsed if subject has received radiation to areas outside index plexiform	

		neurofibroma(s). Subjects who have received radiation to the orbit at any time are excluded. • Surgery: At least 2 weeks since undergoing any major surgery and must be recovered from effects of surgery. • Organ Function Requirements o Adequate Bone Marrow Function o Adequate Renal Function o Adequate Liver Function Exclusion Criteria: • Chronic treatment with systemic steroids or another immunosuppressive agent. Subjects with endocrine deficiencies are allowed to receive physiologic or stress doses of steroids if necessary. • Evidence of an active optic glioma or other low-grade glioma, requiring treatment with chemotherapy or radiation therapy. Subjects not requiring treatment are eligible for this protocol. • Patients with malignant glioma, malignant peripheral nerve sheath tumor, or other malignancy requiring treatment in the last 12 months. • Subjects who have received radiation to the orbit at any time previously	

		• Subjects with glaucoma, intraocular pressure >21 mmHg, or any other significant abnormality on ophthalmic examination (performed by an ophthalmologist). • Ophthalmological findings secondary to long-standing Optic Pathway Glioma such as optic nerve pallor or strabismus will NOT be considered significant for the purposes of the study. • Tumor not able to be reliably evaluated by volumetric analysis. • Other concurrent severe and/or uncontrolled medical disease, which could compromise participation in the study (e.g. uncontrolled diabetes, uncontrolled hypertension, severe infection, severe malnutrition, chronic liver or renal disease, active upper GI tract ulceration, congestive heart failure, etc.) • Subjects who have an uncontrolled infection. • Impairment of gastrointestinal function or gastrointestinal disease that may significantly alter the absorption of PD-0325901 (e.g. ulcerative disease, uncontrolled nausea, vomiting, diarrhea, malabsorption syndrome or small bowel resection). A	

		nasogastric tube (NG tube) or gastric tube (G tube) is allowed. • Women who are pregnant or breast feeding. • Males or females of reproductive potential may not participate unless they have agreed to use an effective contraceptive method during the period they are receiving the study drug and for 3 months thereafter. Abstinence is an acceptable method of birth control. Women of childbearing potential will be given a pregnancy test within 7 days prior to administration of PD-0325901 and must have a negative urine or serum pregnancy test. • History of noncompliance to medical regimens. • Subjects unwilling to or unable to comply with the protocol, or who in the opinion of the investigator may not be able to comply with the safety monitoring requirements of the study. • Prior treatment with a MEK inhibitor of any kind	
11.5 Intervensjon (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	All participants will receive mirdametinib (PD-0325901) at a dose of 2 mg/m^2 twice daily (maximum dose of 4 mg twice daily), calculated based on body surface area. Dose will be administered in a 3-	Subjects will receive PD-0325901 by mouth on a bid dosing schedule of 2 mg/m2/dose with a maximum dose of 4 mg bid. Each course is 4 weeks duration, and subjects will receive drug on a 3 week on/1	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	week on, 1-week off schedule.	week off schedule. Subjects may receive additional courses beyond course 8 only if there is at least 15% reduction in volume of the target tumor. Subjects who have a 20% or greater reduction in target tumor volume at the end of 12 courses can continue on therapy for up to an additional year (maximum of 24 total courses). However, subjects who do not achieve at least 15% reduction in volume of the target tumor after 8 courses (~8 months) will be considered treatment failures and taken off study.	
11.6 Komparator (n) *Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet*	N/A	N/A	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.7 Endepunkter *Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling*	Primary efficacy endpoints: Confirmed Objective Response Rate at the End of the Treatment Phase. Secondary efficacy endpoints: • Percentage of Patients With Treatment-Emergent Adverse Events. • Duration of Response (DOR) for Participants Who Meet Criteria for Confirmed Objective Response.	Primary efficacy endpoints: Percent of Participants With a 20% or More Change in Target Tumor Volume Secondary efficacy endpoints: • Evaluable Participants Treated With PD-0325901 • Toxicity of PD-0325901 • The Objective Response Rate of up to 2 Non-Target Plexiform Neurofibromas to PD-0325901	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

	• Change From Baseline on Quality of Life (QOL) as Measured by the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) at Cycle 13, Acute Version. • Change From Baseline in Pain as Measured by the Numeric Rating Scale-11 (NRS-11) at Cycle 13. • Change From Baseline in Pain as Measured by the Pain Interference Index (PII) at Cycle 13. • Progression Free survival	• Area Under the Curve for the Parent Compound • Quality of Life Using the Pain Subscale of the NRS-11 and PedsQL™ NF1 for Subjects Receiving PD-0325901 Using Age-based Assessments • Area Under the Curve for the Metabolite Compound • Mean Half-Life for the PD-0325901 Concentrations	
11.8 Relevante subgruppeanalyser *Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser*	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.9 Oppfølgingstid *Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen hos Direktoratet for medisinske produkter samt den forventede/planlagte samlede*	24 months + long term follow up	24 monts	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

oppfølgingstid for studien			
11.10 Tidsperspektiv resultater *Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt*	Pågående, resultater tilgjengelig	Avsluttet	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
11.11 Publikasjoner *Tittel, forfatter, tidsskrift og årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon*	Moertel et al. (2024). A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma | Journal of Clinical Oncology	Weiss et al (2021). A Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium Phase II Trial of the MEK Inhibitor Mirdametinib f(PD-0325901) in Adolescents and Adults With NF1-Related Plexiform Neurofibromas	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

12 Igangsatte og planlagte studier

12.1 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? *Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt*	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
12.2 Er det pågående eller planlagte studier for legemiddelet for andre indikasjoner?	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

13 Diagnostikk	
13.1 Vil bruk av legemiddelet til anmodet indikasjon kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør? *Hvis ja, fyll ut de neste spørsmålene*	Ja ☐ Nei ☒
13.2 Er testen etablert i klinisk praksis? *Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag?*	Ja ☐ Nei ☐ Hvis ja, testes pasientene rutinemessig i dag? Ja ☐ Nei ☐
13.3 Hvis det er behov for en test som ikke er etablert i klinisk praksis, beskriv behovet inkludert antatte kostnader/ressursbruk	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

14 Andre relevante opplysninger	
14.1 Har dere vært i kontakt med fagpersoner (for eksempel klinikere) ved norske helseforetak om dette legemiddelet/indikasjonen? *Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?* *(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)*	Ja ☒ Nei ☐ Hilde Dahl, Barneklinikken OUS - Bakgrunn
14.2 Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemiddelet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemiddelet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene? *Hvis ja, begrunn kort.* *Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes til Sykehusinnkjøp HF samtidig med at dokumentasjon til metodevurdering sendes til Direktoratet for medisinske produkter.* *Nærmere informasjon og skjema:* Informasjon og opplæring - Sykehusinnkjøp HF	Ja ☐ Nei ☒ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

14.3 Andre relevante opplysninger?	Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

Informasjon om Nye metoder finnes på nettsiden nyemetoder.no