

# 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) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dabrafenib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation,  $\geq 1$  Jahr, niedriggradig (LGG)/ höhergradig (HGG) nach mind. 1 Vortherapie; Kombination mit Trametinib)

Vom 17. Oktober 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dabrafenib wie folgt ergänzt:

## **Dabrafenib**

Beschluss vom: 17. Oktober 2024  
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2024  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):**

#### Niedriggradig malignes Gliom

Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen.

#### Hochgradig malignes Gliom

Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Oktober 2024):**

Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Dabrafenib 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen

**Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib:**

- a1) Patientinnen und Patienten ohne vorherige Behandlung des LGG

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

- b) Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben

**Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a) Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen

- a1) Patientinnen und Patienten ohne vorherige Behandlung des LGG

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. August 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 26. September 2024 sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile in schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail überwiegend Vorteile bei spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie G2201: multizentrische Phase II Studie mit 2 Kohorten

Relevante Kohorte: nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit LGG; randomisiert kontrolliert

Dabrafenib + Trametinib vs. Carboplatin + Vincristin

Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 28.04.2023

### Mortalität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben</b>	73	n.e. [n.b.; n.b.] 0	37	n.e. [n.b.; n.b.] 1 (2,7)	- 0,13

## Morbidität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>2</sup></b> (gemäß RANO <sup>b</sup> – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review)					
	73	24,9 [12,9; 31,6] 44 (60,3)	37	7,2 [2,8.; 11,2] 26 (70,3)	0,36 [0,22; 0,59] < 0,001 AD = + 17,7 Monate

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtansprechrates<sup>c</sup></b> (gemäß RANO <sup>b</sup> – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review)					
Gesamtansprechrates (ORR)	73	40 (54,8)	37	6 (16,2)	3,38 [1,58; 7,24] < 0,001
CR PR	73	2 (2,7) 38 (52,1)	37	1 (2,7) 5 (13,5)	-

<sup>2</sup> Daten aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers zu Dabrafenib vom 25.04.2024 zum finalen Datenschnitt

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>PROMIS PGH 7+2</b>	Keine bewertbaren Daten <sup>d</sup>				

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>PROMIS PGH 7+2</b>	Keine bewertbaren Daten <sup>d</sup>				

### Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</b> (ergänzend dargestellt)	73	0,3 [0,2; 0,4] 73 (100)	33	0,1 [0,1; 0,1] 33 (100)	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>	73	43,5 [13,9; n. a.] 34 (46,6)	33	9,7 [3,1; n. a.] 14 (42,4)	0,68 [0,35; 1,30] 0,24
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>	73	28,6 [10,1; n. a.] 39 (53,4)	33	1,0 [0,7; 1,7] 31 (93,9)	0,16 [0,09; 0,29] < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>	73	n. a. [n. a.; n. a.]	33	n. a. [11,3; n. a.]	0,13 [0,03; 0,50] < 0,001

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
		4 (5,5)		8 (24,2)	
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA</b> (mit einer Inzidenz $\geq 5$ % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (9,6)	33	n. a. [1,9; n. a.]; 15 (45,5)	0,13 [0,05; 0,33] < 0,001
Anämie	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0,0)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (24,2)	n. a. < 0,001
Neutropenie	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (9,6)	33	n. a. [3,3; n. a.]; 10 (30,3)	0,21 [0,08; 0,58] 0,001
Thrombozytopenie	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1)	n. a. < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (4,1)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1)	0,16 [0,03; 0,80] 0,01
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (9,1)	0,81 [0,21; 3,15] 0,76
Untersuchungen	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (23,3)	33	3,3 [1,6; n. a.]; 18 (54,5)	0,21 [0,10; 0,42] < 0,001
Neutrophilenzahl erniedrigt	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (5,5)	33	n. a. [1,7; n. a.]; 16 (48,5)	0,08 [0,03; 0,24] < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2)	n. a. < 0,001
<b>SUEs nach MedDRA</b> (mit einer Inzidenz $\geq 5$ % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine signifikanten Unterschiede					
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b> (mit statistisch signifikantem Unterschied					

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
zwischen den Behandlungsarmen)					
Toxizität mit Bezug zur Haut (UE unabhängig vom Schweregrad)	73	1,9 [1,0; 4,3]; 58 (79,5)	33	12,6 [9,7; n. a.]; 12 (36,4)	2,66 [1,42; 4,99] 0,002
Fieber (UE unabhängig vom Schweregrad)	73	3,3 [1,5; 9,7]; 56 (76,7)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (21,2)	3,72 [1,68; 8,23] < 0,001
Neutropenie (UE unabhängig vom Schweregrad)	73	n. a. [40,5; n. a.]; 20 (27,4)	33	1,5 [0,9; 1,6]; 27 (81,8)	0,13 [0,07; 0,25] < 0,001
Neutropenie (schwere UE)	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7)	33	1,9 [1,4; 2,1]; 25 (75,8)	0,09 [0,04; 0,19] < 0,001
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. Die Beurteilung der radiologischen Befunde erfolgte durch ein zentrales, unabhängiges Review-Komitee, die Bewertung des klinischen Zustands und der Teilkomponente Kortikoidsteroidverbrauch erfolgte nur durch die Prüferin bzw. durch den Prüfer.</p> <p>c. Primärer Endpunkt der Studie G2201</p> <p>d. Nicht auswertbar aufgrund zu geringer Rücklaufquoten in einem Arm (&lt; 70 %)</p>					
<p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; CR = complete response (vollständiges Ansprechen); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD = progressive disease (Krankheitsprogression); PR = partial response (partielleres Ansprechen); RR = relatives Risiko; SD = stable disease (stabile Erkrankung); vs. = versus</p>					



a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie X2101: 4-teilige, offene, einarmige Phase I/II-Studie

Relevante Teile C und D der Studie X2101; Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem LGG

Finaler Datenschnitt vom 29.12.2020

#### Mortalität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Gesamt mortalität</b>		
	31 <sup>a</sup>	Es traten keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>2</sup></b> (gemäß RANO <sup>b</sup> – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review)		
Patienten mit Ereignis	31 <sup>a</sup>	7 (22,6)

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Gesamtansprechrates<sup>2</sup></b> (gemäß RANO <sup>b</sup> – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review) – ergänzend dargestellt		
Gesamtansprechrates (ORR), n (%) [95%-KI]	31 <sup>a</sup>	8 (25,8) [11,9; 44,6]
CR		0 (0)
PR		8 (25,8)

### Lebensqualität

In der Studie X2101 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</b> (ergänzend dargestellt)	36 <sup>d</sup>	36 (100)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>	36 <sup>d</sup>	15 (41,7)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>	36 <sup>d</sup>	22 (61,1)
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>	36 <sup>d</sup>	8 (22,2)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse</b> (mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ )		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 <sup>d</sup>	k. A.
Neutropenie	36 <sup>d</sup>	4 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 <sup>d</sup>	k. A.
Fieber	36 <sup>d</sup>	4 (11,1)
<b>SUEs nach MedDRA-Systemorganklasse</b> (mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ )		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 <sup>d</sup>	k. A.
Fieber	36 <sup>d</sup>	7 (19,4)
<b>UEs von besonderem Interesse</b> (mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ )		
Fieber (schwere UE)	36 <sup>d</sup>	4 (11,1)

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Neutropenie (schwere UE)	36 <sup>d</sup>	7 (19,4)
Kardiale Ereignisse (UE unabhängig vom Schweregrad)	36 <sup>d</sup>	4 (11,1)
<p>a. N = 31 setzt sich zusammen aus 34 Personen mit LGG sowie aus 2 Personen mit HGG, wovon jedoch nur 31 Patientinnen und Patienten eine Dosierung weitestgehend gemäß Fachinformation erhalten haben.</p> <p>b. Die Beurteilung der radiologischen Befunde erfolgte durch ein zentrales, unabhängiges Review-Komitee, die Bewertung des klinischen Zustands und der Teilkomponente Kortikoidsteroidverbrauch erfolgte nur durch die Prüffärztin bzw. durch den Prüfarzt.</p> <p>c. In die Analyse gingen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit CR oder PR ein.</p> <p>d. Es liegen keine Daten für N = 31 vor, wodurch die Ergebnisse für N = 36 abgebildet werden.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; CR = complete response (vollständiges Ansprechen); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD = progressive disease (Krankheitsprogression); PR = partial response (partielleres Ansprechen); RR = relatives Risiko; SD = stable disease (stabile Erkrankung); vs. = versus</p>		

- b) Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie G2201: multizentrische Phase II Studie mit 2 Kohorten

Relevante Kohorte: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit HGG; einarmig

Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 28.04.2023

### Mortalität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Gesamtmortalität</b>		
Todesfälle	41	17 (41,5)
<i>Überlebensrate (%) [95%-KI]</i>		
6-Monate-Überlebensrate		87,4 [72,4; 94,6]
12-Monate-Überlebensrate		77,0 [60,4; 87,3]
24-Monate-Überlebensrate		61,0 [43,8; 74,4]
30-Monate-Überlebensrate		58,4 [41,3; 72,1]

## Morbidität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>2</sup></b> (gemäß RANO <sup>a</sup> – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review)		
Patienten mit Ereignis	41	26 (65,9)

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Gesamtansprechen<sup>b</sup></b> (gemäß RANO <sup>a</sup> – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review)		
Gesamtansprechrates (ORR), n (%) [95%-KI]	41	23 (56,1) [39,7; 71,5]
CR		14 (34,1)
PR		9 (22,0)

## Lebensqualität

In der HGG-Kohorte der Studie G2201 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

## Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b> (ergänzend dargestellt)	41	41 (100)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>	41	30 (73,2)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>	41	28 (68,3)
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>	41	2 (4,9)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse</b> (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Erkrankungen des Nervensystems	41	13 (31,7)
Untersuchungen	41	7 (17,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41	6 (14,6)

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41	5 (12,2)
<b>SUEs nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)</b>		
Erkrankungen des Nervensystems	41	17 (41,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41	6 (14,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41	6 (14,6)
<b>UEs von besonderem Interesse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)</b>		
Toxizität mit Bezug zur Haut (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	35 (85,4)
Fieber (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	22 (53,7)
Blutungsereignisse (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	15 (36,6)
Neutropenie (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	13 (31,7)
Überempfindlichkeitsreaktion (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	8 (19,5)
Okuläre Ereignisse (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	7 (17,1)
<p>a. Die Beurteilung der radiologischen Befunde erfolgte durch ein zentrales, unabhängiges Review-Komitee, die Bewertung des klinischen Zustands und der Teilkomponente Kortikoidsteroidverbrauch erfolgte nur durch die Prüffärztin bzw. durch den Prüfarzt.</p> <p>b. Primärer Endpunkt der Studie G2201</p> <p>c. In die Analyse gingen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit CR oder PR ein.</p>		
<p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; CR = complete response (vollständiges Ansprechen); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PR = partial response (partielleres Ansprechen); RR = relatives Risiko; SD = stable disease (stabile Erkrankung); PD = progressive disease (Krankheitsprogression); vs. = versus</p>		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen

ca. 6-91 Patientinnen und Patienten

- b) Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben

ca. 1–24 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Finlee (Wirkstoff: Dabrafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Oktober 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/finlee-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/finlee-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dabrafenib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gliomen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie oder pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Vor der Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib muss bei Patientinnen und Patienten die BRAF-V600E-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

- a) Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen

und

- b) Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dabrafenib	14 437,80 € - 108 283,51 €
Trametinib	13 198,48 € - 87 989,85 €
Gesamt	27 636,28€ - 196 273,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen

a1) Patientinnen und Patienten ohne vorherige Behandlung des LGG

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da im vorliegenden Beschluss ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel vom G-BA festgestellt wird:

Trametinib (Spexotras)

a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dabrafenib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Trametinib (Spexotras)



- b) Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dabrafenib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Trametinib (Spexotras)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## **II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:**

### „Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Dabrafenib

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

17. Oktober 2024

### Anwendungsgebiete des Beschlusses

Niedriggradig malignes Gliom: Dabrafenib (Finlee) in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen.

Hochgradig malignes Gliom: Dabrafenib (Finlee) in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.

### Patientengruppe a2

Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen; Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

### Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen<sup>2</sup>)

Trametinib (Spexotras)

### Geltungsdauer der Benennung

Seit 17. Oktober 2024

### Patientengruppe b

Pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben

### Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen<sup>2</sup>)

Trametinib (Spexotras)

### Geltungsdauer der Benennung

Seit 17. Oktober 2024

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

### **III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken