

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Vom 17. Oktober 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trametinib (Spexotras) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	15
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>17</b>
<b>2.5</b>	<b>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</b> .....	<b>19</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>24</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Trametinib am 1. Mai 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 25. April 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib 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 sowie 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, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-08) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Trametinib nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trametinib (Spexotras) gemäß Fachinformation

#### Niedriggradig malignes Gliom

Spexotras in Kombination mit Dabrafenib 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

Spexotras in Kombination mit Dabrafenib 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):**

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

### 2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wie folgt bewertet:

- 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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

#### Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Anwendungsgebiet nicht vorbehandelte niedriggradig maligne Gliome (LGG) mit BRAF-V600E-Mutation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der pivotalen Phase II Studie CDRB436G2201 (G2201) vorgelegt.

#### *Studie G2201*

Bei der Studie G2201 handelt es sich um eine im Dezember 2017 begonnene multizentrische, offene Phase II Studie mit 2 Kohorten zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen ab  $\geq 12$  Monate bis  $< 18$  Jahre mit niedriggradig malignen (low-grade; LGG-Kohorte) und hochgradig malignen (high-grade, HGG-Kohorte) Gliomen und BRAF-V600E-Mutation. In die Studie G2201 wurden gemäß Fachinformation nur Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen.

Bei der LGG-Kohorte handelt es sich um den randomisierten kontrollierten Teil der Studie, bei welchem Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen mit einem fortschreitenden inoperablen BRAF-V600E- positivem LGG, bei denen eine erste systemische Behandlung aufgrund des Risikos einer neurologischen Beeinträchtigung bei Fortschreiten der Erkrankung erforderlich ist (nach chirurgischer Entfernung und bei inoperablen Fällen), gegen Carboplatin in Kombination mit Vincristin verglichen wurde. Insgesamt wurden 110 Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-/Lansky-Performance Score  $\geq 50$  % eingeschlossen und im Verhältnis von 2:1 auf die Studienarme Trametinib + Dabrafenib (N = 73) und Carboplatin + Vincristin (N = 37) randomisiert.

Die Studie wurde in 58 Studienzentren insbesondere in Australien, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrage (ORR), wobei die radiologischen Befunde durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee bewertet wurden. Weitere Endpunkte wurden u.a. zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen, zur Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer der finale Datenschnitt vom 28.04.2023 vorgelegt, welcher für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war der Studie G2201 definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG liegt auf Basis der Ergebnisse der Studie G2201 kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

### Morbidität

#### *Gesamtansprechrage*

Die Gesamtansprechrage (ORR) war der primäre Endpunkt in der Studie G2201. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte anhand der RANO-Kriterien durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee sowie durch das Prüfpersonal.

Die Kriterien zum Response Assessment Neuro-Oncology (RANO) umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden.

Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt, wobei für Kinder unter 16 Jahren der Lansky-PS, für Kinder  $\geq 16$  Jahren der Karnofsky-PS erhoben wurde.

Die Gesamtansprechrage wurde wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Personen mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen

Dabei wurde das vollständige Ansprechen wie folgt definiert:

- Verschwinden aller messbaren und nicht messbaren Läsionen für mindestens 4 Wochen im MRT-Scan und keine neuen Läsionen
- Keine Einnahme von Steroiden oder nur physiologische Ersatzdosen
- Stabiler oder verbesserter klinischer Zustand

Das partielle Ansprechen war folgendermaßen definiert:

- 50%ige Reduktion aller messbaren Läsionen im Vergleich zum Ausgangswert für mindestens 4 Wochen
- Kein Fortschreiten der nicht messbaren Erkrankung und keine neuen Läsionen.
- Kortikosteroiddosis durfte nicht höher als die Dosis zum Zeitpunkt des Baseline-Scans sein
- Stabiler oder verbesserter klinische Zustand

Erfolgt in beiden Fällen (CR und PR) 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird dies nur als stabile Erkrankung gewertet. Zudem mussten für ein CR und PR alle aufgeführten Kriterien erfüllt sein (UND-Verknüpfung).

Die in der Studie verwendeten RANO-Kriterien entsprechen dem klinischen Standard zum Zeitpunkt des Studienbeginns, welche gemäß Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung auch entsprechend umgesetzt wurde.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zur Gesamtansprechrates zeigt sich bei 52,1% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein PR, bei 2,7% ein CR. Im Kontrollarm war ein PR bei 13,5%, ein CR bei 2,7% der Patientinnen und Patienten zu beobachten. Insgesamt liegt ein statistisch signifikanter Vorteil in der Gesamtansprechrates von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber der Carboplatin und Vincristin vor.

Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des klinischen Zustands durch das ärztliche Prüfpersonal:

Es lagen im Studienprotokoll nur Kriterien für eine Verschlechterung vor, nicht jedoch für eine Verbesserung. Demnach war bei einer Verringerung des K-/LPS um etwa 20 Punkte eine Verschlechterung des Gesundheitszustands gegeben. Wie aus der mündlichen Anhörung hervorging, lag die endgültige Beurteilung, ob eine Verschlechterung vorlag, jedoch beim ärztlichen Prüfpersonal. Aus den vorgelegten Analysen zeigt sich, dass die beobachteten Veränderungen im K-/LPS überwiegend 10 Punkte betrugten und somit nicht der 15% Skalenspannweite, wie im IQWiG Methodenpapier für komplexe Skalen definiert, entsprachen.

Eine Verbesserung/Verschlechterung des klinischen Zustands beruhte somit überwiegend auf der subjektiven Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Beurteilung des klinischen Zustands in Kenntnis der radiologischen Befunde erfolgte.

Aus den vorgelegten Daten geht weiterhin hervor, dass bei über 80% der Patientinnen und Patienten der Baseline-Wert bei 100 Punkten (Normal, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Krankheit /völlig aktiv, normal) oder 90 Punkten (In der Lage, einer normalen Tätigkeit nachzugehen, geringe Anzeichen von Krankheitssymptomen / Geringe Einschränkungen bei körperlich anstrengenden Tätigkeiten.) lag. Eine Verbesserung um 20 Punkte wäre in diesen Fällen nicht möglich gewesen.

Weiterhin war keine systematische Erfassung des K-/LPS durch das ärztliche Prüfpersonal über den gesamten Beobachtungszeitraum sichergestellt, da die Rücklaufquoten zu Woche 16 im Interventionsarm bei ca. 93% und demgegenüber im Vergleichsarm bei lediglich ca. 46% lagen. Aufgrund dieser relevanten Unsicherheiten lassen sich aus Sicht des G-BA die vorliegenden Daten zum Ansprechen anhand der RANO-Kriterien nicht mit hinreichender Sicherheit valide bewerten. Es wird daher kein für die Nutzenbewertung relevanter Vorteil für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib abgeleitet. Da es sich um den primären Endpunkt der Studie G2201 handelt, werden die vorgelegten Daten dargestellt.

Davon unbenommen wird das Ansprechen anhand der RANO-Kriterien im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein relevanter klinischer Parameter erachtet.

### *Progressionsfreies Überleben*

Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie G2201 definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression erhoben mittels RANO-Kriterien oder dem Tod durch jedwede Ursache.

Unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib war das PFS im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Vincristin statistisch signifikant um 17,7 Monate verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der RANO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste.

Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinische Zustand anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (PS) durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben und beurteilt wurde.

Für die Beurteilung des klinischen Zustands gelten dieselben Unsicherheiten wie unter der Gesamtansprechrates beschrieben. Zudem reichte beim PFS das Vorliegen eines erfüllten Kriteriums aus, um als Krankheitsprogression gezählt zu werden. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung des klinischen Zustands vorlag und bei wie vielen eine Veränderung bei den bildgebenden Verfahren ausschlaggebend war. Darüber hinaus liegen keine (bewertbaren) Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zu patientenberichteten Endpunkten aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Diese Ergebnisse wären im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Es bleibt somit insbesondere unklar, inwieweit das verlängerte PFS unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib in der Studie G2201 mit einem Vorteil hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik verbunden war.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – erhoben anhand der RANO-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität und / oder Lebensqualität verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher nicht herangezogen.

### *Symptomatik (PROMIS PGH 7+2)*

Der Endpunkt Symptomatik der LGG-Kohorte der Studie G2201 wurde mittels PROMIS PGH 7+2 erhoben. Die Daten sind jedoch aufgrund einer Rücklaufquote < 70 % in einem Arm und großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %) nicht auswertbar.

### Lebensqualität

Die Lebensqualität in der LGG-Kohorte der Studie G2201 wurde mittels PROMIS PGH 7+2 erhoben. Die Daten sind jedoch aufgrund einer Rücklaufquote < 70 % in einem Arm und großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %) jedoch nicht auswertbar.

## Nebenwirkungen

In der Studie G2201 wurden sämtliche unerwünschten Ereignisse, die ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten, als UE gewertet.

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden keine Auswertungen unter Ausschluss von UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, vorgelegt. Es wurde ausschließlich die Progression des Tumors nicht als UE gewertet. Somit ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind.

Bei allen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG, sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm, traten UE auf.

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib, welche als deutliche Verbesserung gewertet werden.

Im Detail zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei den spezifischen UE bezüglich der „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Leukozytenzahl erniedrigt“ sowie im Detail Vor- und Nachteile bei den UE von besonderem Interesse.

Insgesamt zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein deutlicher Vorteil von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber Carboplatin und Vincristin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen vergleichende Daten der LGG-Kohorte der pivotalen Studie G2201 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber Carboplatin und Vincristin vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Gesamtansprechen und zum Progressionsfreien Überleben vor, die anhand der RANO-Kriterien erhoben wurden. Aufgrund relevanter Unsicherheiten hinsichtlich der erhobenen Daten zum klinischen Zustand lassen sich diese Ergebnisse jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit valide bewerten.

Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels PROMIS PGH, sind nicht bewertbar.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich somit insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels PROMIS PGH, sind nicht bewertbar.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Vorteile bei den schweren UE und Abbrüchen aufgrund von UE vor, welche als deutliche Verbesserung bewertet werden. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei spezifischen UE.

In der Gesamtschau stellt der G-BA aufgrund der deutlichen Vorteile in den Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit LGG ohne vorherige Behandlung fest.



### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht insbesondere auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie G2201.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten auf die Relevanz der krankheitsspezifischen Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet verwiesen. In der Studie G2201 wurde diese jedoch nicht erhoben. Mit den RANO-Kriterien wurde ausschließlich der klinische Zustand mittels Karnofsky/Lansky-PS erhoben, welcher die krankheitsspezifische Symptomatik nicht abbildet. Verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen ebenfalls nicht vor.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

- 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

a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

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

### Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Anwendungsgebiet niedriggradig maligne Gliome (LGG) mit BRAF-V600E-Mutation nach vorheriger Behandlung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der einarmigen Studie CTMT212X2101 (X2101) vorgelegt.

### *Studie X2101*

Bei der Studie X2101 handelt es sich um eine zwischen Januar 2015 und Dezember 2020 durchgeführte offene, einarmige Studie bestehend aus 4 Teilen zur Untersuchung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktären soliden Tumoren nach mindestens einer Vortherapie, wobei Teil C und D zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da ausschließlich diese größtenteils eine im Wesentlichen Fachinformations-konforme Kombination von Trametinib und Dabrafenib untersuchen. In die Studie X2101 wurden gemäß Fachinformation nur Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen.

Aus Teil C zur Dosisfindung bei Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600E-positiven soliden Tumoren und Teil D der Studie zur Evaluation von Sicherheit, Verträglichkeit und klinischer Aktivität von Trametinib + Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600E-positiven Tumoren sind insgesamt 36 Patientinnen und Patienten mit LGG (N = 34) und HGG (N = 2) für die Nutzenbewertung relevant (Teil C n = 16; Teil D n = 20). Von diesen 36 Patientinnen und Patienten erhielten 31 eine im Wesentlichen Fachinformations-konforme Dosierung.

Die Studie wurde in 16 Studienzentren in Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Bestimmung der sicheren und tolerierbaren Dosis von Trametinib für die Behandlung pädiatrischer Patienten und Patientinnen (inkl. UE).

Für die Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt vom 29.12.2020 herangezogen.

### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie X2101 definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für Patientinnen und Patienten nach vorheriger Behandlung des LGG liegen keine vergleichenden Daten vor, sodass sich auf Basis der Ergebnisse der Studie X2101 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen lässt.

### Morbidität

#### *Gesamtansprechrates*

Die Gesamtansprechrates (ORR) in der Studie X2101 wurde analog der Studie G2201 erhoben. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte anhand der RANO-Kriterien durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee sowie durch das Prüfpersonal.

Die Kriterien zum Response Assessment Neuro-Oncology (RANO-Kriterien) umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden.

Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (PS) durch den Prüfarzt, wobei für Kinder unter 16 Jahren der Lansky-PS, für Kinder  $\geq$  16 Jahren der Karnofsky-PS erhoben wurde.

Die Gesamtansprechrates wurde analog zur Studie G2201 (siehe obige Ausführungen zum „Tumoransprechen“ in Patientengruppe a1)) operationalisiert.

Die Gesamtansprechrates lag bei 8 (25,8%) Patientinnen und Patienten.

Im Wesentlichen bestehen die oben genannten Unsicherheiten (siehe Ausführungen zum „Tumoransprechen“ zu Patientengruppe a1)) hinsichtlich der Schwellenwerte, der subjektiven Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal sowie der Rücklaufquoten.

Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie X2101 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

Die Gesamtansprechrates wird nur ergänzend dargestellt.

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie X2101 definiert als die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zur ersten dokumentierten Progression erhoben mittels RANO-Kriterien oder dem Tod durch jedwede Ursache.

Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinisch neurologische Status anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt erhoben und beurteilt wurde.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die

Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der RANO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste.

Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinische Status anhand des K-/LPS durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben und beurteilt wurde.

Im Wesentlichen bestehen die oben genannten Unsicherheiten (siehe Ausführungen zum „Progressionsfreien Überleben“ zu Patientengruppe a1)).

Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie X2101 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

#### Lebensqualität

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

#### Nebenwirkungen

In der Studie X2101 traten bei allen Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem LGG UE auf, bei 22 (61,1%) trat ein schweres und bei 15 (41,7%) trat ein SUE auf. Insgesamt haben 8 (22,2%) Patientinnen und Patienten die Studienmedikation aufgrund von UE abgebrochen.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für pädiatrische Patientinnen und Patienten vorbehandeltem LGG treffen.

#### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen nicht vergleichende Daten der Studie X2101 bei Patientinnen und Patienten mit LGG und BRAF-V600E-Mutation nach vorheriger Behandlung zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesign ermöglichen diese Daten jedoch keine vergleichende Bewertung. In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Studie X2101 zugrunde. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Somit wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.

- 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

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

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im Anwendungsgebiet hochgradig maligne Gliome (HGG) mit BRAF-V600E-Mutation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der pivotalen Phase II Studie CDRB436G2201 (G2201) vorgelegt.

#### *Studie G2201*

Bei der Studie G2201 handelt es sich, wie oben beschrieben, um eine im Dezember 2017 begonnene multizentrische, offene Phase II Studie mit 2 Kohorten zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen ab  $\geq 12$  Monate bis  $< 18$  Jahre mit niedriggradig malignen (low-grade; LGG-Kohorte) und hochgradig malignen (high-grade, HGG-Kohorte) Gliomen und BRAF-V600E-Mutation. In die Studie G2201 wurden gemäß Fachinformation nur Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen.

Bei der HGG-Kohorte handelt es sich um den einarmigen Teil der Studie, bei welchem Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen mit einem rezidiviertem oder refraktärem BRAF-V600-Mutation-positiven HGG nach mindestens einer vorhergehenden Therapielinie untersucht wurde. Insgesamt wurden 41 Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-/Lansky-Performance Score  $\geq 50$  % eingeschlossen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrage (ORR) mit einer Beurteilung der radiologischen Befunde durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee. Sekundäre Endpunkte wurden insbesondere zum Gesamtüberleben und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer der finale Datenschnitt vom 28.04.2023 vorgelegt, welcher für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie G2201 definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Es traten 17 (41,5%) Todesfälle auf. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

#### Morbidität

##### *Gesamtansprechrage*

Die Gesamtansprechrage (ORR) war der primäre Endpunkt in der Studie G2201. Die die Beurteilung des Ansprechens erfolgte anhand der RANO-Kriterien durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee sowie durch das Prüfpersonal.

Die Kriterien zum Response Assessment Neuro-Oncology (RANO-Kriterien) umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden.

Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt, wobei für Kinder unter 16 Jahren der Lansky-PS, für Kinder über 16 Jahren der Karnofsky-PS erhoben wurde.

Die Gesamtansprechrates war der primäre Endpunkt der Studie G2201 und wurde wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Personen mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen.

Dabei wurde das vollständige Ansprechen wie folgt definiert:

- Vollständiges Verschwinden aller verstärkten messbaren und nicht messbaren Erkrankungen/ Läsionen auf kontrastmittelverstärkten MRT-Scans über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen.
- Keine neuen Läsionen und stabile oder verbesserte nicht verstärkte (T2/FLAIR-) Läsionen.
- Keine Einnahme von Steroiden oder nur physiologische Ersatzdosen.
- Stabiler oder verbesserter klinischer Zustand

Das partielle Ansprechen war folgendermaßen definiert:

- 50%-ige Reduktion aller messbaren Läsionen im Vergleich zum Ausgangswert für mindestens 4 Wochen.
- Kein Fortschreiten der nicht messbaren Erkrankung.
- Keine neuen Läsionen und stabile oder verbesserte nicht-verstärkte (T2/FLAIR-) Läsionen
- Kortikosteroiddosis durfte nicht höher als die Dosis zum Zeitpunkt des Baseline-Scans sein.
- Stabiler oder verbesserter klinische Zustand.

Erfolgt in beiden Fällen (CR und PR) 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird diese Reaktion nur als stabile Erkrankung gewertet. Zudem mussten für ein CR und PR alle aufgeführten Kriterien erfüllt sein (UND-Verknüpfung).

Die Gesamtansprechrates lag bei 23 (56,1%) Patientinnen und Patienten.

Im Wesentlichen bestehen die oben genannten Unsicherheiten (siehe Ausführungen zum „Tumoransprechen“ zu Patientengruppe a1)) hinsichtlich der Schwellenwerte, der subjektiven Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal sowie der Rücklaufquoten.

Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse zur HGG-Kohorte aus dem einarmigen Teil der Studie G2201 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

Da es sich um den primären Endpunkt der Studie G2201 handelt, wird dieser dennoch dargestellt.

### *Progressionsfreies Überleben*

Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie G2201 definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache erhoben mittels RANO-Kriterien.

Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinisch neurologische Status anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt erhoben und beurteilt wurde.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der RAPNO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste. Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinische Status anhand des K-/LPS durch den Prüfarzt erhoben und beurteilt wurde.

Im Wesentlichen bestehen die oben genannten Unsicherheiten (siehe Ausführungen zum „Progressionsfreien Überleben“ zu Patientengruppe a1)).

Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse zur HGG-Kohorte aus dem einarmigen Teil der Studie G2201 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

#### Lebensqualität

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

#### Nebenwirkungen

In der Studie G2201 wurden sämtliche unerwünschten Ereignisse, die ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten, als UE gewertet.

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden keine Auswertungen unter Ausschluss von UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, vorgelegt. Es wurde ausschließlich die Progression des Tumors nicht als UE gewertet. Somit ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind.

Bei allen Patientinnen und Patienten traten UE auf. Schwere UE traten bei 28 (68,3%), SUE bei 30 (73,2%) Patientinnen und Patienten auf. Insgesamt brachen 2 (4,9%) Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib aufgrund von UE ab.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

#### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen nicht vergleichende Daten der HGG-Kohorte der pivotalen Studie G2201 zum Gesamtüberleben, zur Morbidity und zu Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesign ermöglichen diese Daten jedoch keine vergleichende Bewertung. In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen einarmige Daten der Studie G2201 zur HGG-Kohorte zugrunde. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Somit wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.

### 2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Spexotras mit dem Wirkstoff Trametinib.

Trametinib wurde in Kombination mit Dabrafenib als Orphan Drug 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 und 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, zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der teils vergleichenden pivotalen Phase II Studie G2201 zum Vergleich von Trametinib + Dabrafenib gegenüber Carboplatin + Vincristin (nur bei Patientinnen und Patienten mit LGG) und der einarmigen Studie X2101 vor.

Aus den vorgelegten Daten lassen sich insgesamt die folgenden Patientengruppen für die Nutzenbewertung definieren, welche sich in der Tumorentität und der zu betrachtenden Therapielinie unterscheiden:

- 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
  - a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG
  
- 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

zu a1)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der vergleichenden Kohorte der Phase II Studie G2201 vor. In dieser offenen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG 2:1 in den Behandlungs- (Trametinib + Dabrafenib) sowie den Kontrollarm (Carboplatin + Vincristin) randomisiert.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Gesamtansprechen und Progressionsfreies Überleben vor, die anhand der RANO-Kriterien erhoben wurden. Aufgrund relevanter Unsicherheiten hinsichtlich der erhobenen Daten zum klinischen Zustand lassen sich diese Ergebnisse jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit valide bewerten.

Die vorgelegten Daten zur Symptomatik mittels PROMIS PGH sind nicht bewertbar. Trotz der Relevanz der krankheitsspezifischen Symptomatik im Anwendungsgebiet wurde diese vorliegend nicht erhoben.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich somit insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile bei den schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zugunsten von Trametinib + Dabrafenib, welche als deutliche Verbesserung gewertet werden. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei spezifischen UE.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Die Aussagesicherheit für das festgestellte Ausmaß des Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

zu a2)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der nicht vergleichenden Studie X2101 vor.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

zu b)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der nicht vergleichenden HGG-Kohorte der Phase II Studie G2201 vor.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Diese sind allerdings mit Unsicherheiten behaftet.

Im Hinblick auf Patientengruppe a) finden Patientinnen und Patienten, welche eine erneute systemische Therapie benötigen, keine Berücksichtigung in der Untergrenze. In der Obergrenze erfolgt einerseits kein Ausschluss von verstorbenen oder geheilten Patientinnen und Patienten, andererseits finden Patientinnen und Patienten, die vor mehr als 10 Jahren diagnostiziert wurden, keine Berücksichtigung.

Im Hinblick auf Patientengruppe b) fehlen zum einen Literaturquellen zur Nachvollziehbarkeit der Anteilswerte. Zum anderen beziehen sich die vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Angaben zur 1-Jahres-Sterberate nur auf bestimmte histologische Subtypen und somit nicht auf alle Patientinnen und Patienten mit HGG beziehen. Weiterhin ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene implizite Gleichsetzung einer vorherigen Strahlen- und / oder Chemotherapie mit einem Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten nicht vom pharmazeutischen Unternehmer begründet und somit nicht nachvollziehbar.



## 2.3 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 Spexotras (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Oktober 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trametinib 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 Trametinib in Kombination mit Dabrafenib muss bei Patientinnen und Patienten die BRAF-V600E-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Dosierung von Trametinib und Dabrafenib erfolgt jeweils in Abhängigkeit des Körpergewichts.

In den Fachinformationen zu Spexotras und Finlee (Stand jeweils Oktober 2024) sind Dosierungsempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 8 kg und  $\geq 51$  kg aufgeführt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trametinib	kontinuierlich 1x tgl.	365	1	365
Dabrafenib	kontinuierlich 2x tgl.	365	1	365

## Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trametinib	0,3 – 2 mg	0,3 – 2 mg	1 x 0,3 mg – 1 x 2 mg	365	365 x 0,3 mg – 365 x 2 mg
Dabrafenib	20 – 150 mg	40 – 300 mg	4 x 10 mg – 30 x 10 mg	365	1460 x 10 mg – 10 950 x 10 mg

## Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

- 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trametinib	1 PLE	568,51 €	2,00 €	0 €	566,51 €
Dabrafenib	210 TSE	2 078,67 €	2,00 €	0 €	2 076,67 €
Abkürzungen: PLE =Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### **2.5 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**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für

freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

### 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:

Dabrafenib (Finlee)

#### a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:

„Spexotras in Kombination mit Dabrafenib 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.“

„Spexotras in Kombination mit Dabrafenib 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.“

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Trametinib (Spexotras); Spexotras 0,05 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; Stand: 02.10.2024

- 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

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:

„Spexotras in Kombination mit Dabrafenib 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.“

„Spexotras in Kombination mit Dabrafenib 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.“

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Trametinib (Spexotras); Spexotras 0,05 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; Stand: 02.10.2024

#### Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 25. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trametinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. August 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 26. September 2024 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.



## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2024 30. September 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken