



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Dabrafenib (D-1055) + Trametinib (D-1056)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. September 2024  
von 10:38 Uhr bis 11:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Denzer-Lippmann

Frau Dr. Gartner-Freyer

Frau Dr. Schober

Herr Klein-Hessling

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Witt

Herr Prof. Dr. Kramm

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Weidl

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:38 Uhr

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag, und ich begrüße Sie herzlich zu der heutigen Anhörung. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete Herrn Hecken bei dieser Anhörung.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Dabrafenib in Verbindung mit Trametinib. Die Kombination aus diesen Wirkstoffen wird eingesetzt zur Behandlung des malignen Glioms mit einer BRAF-V600E-Mutation ab dem Alter von einem Jahr im Bereich der Low-Grade-Glioma und der High-Grade-Glioma. Hierzu sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer, der Firma Novartis Pharma GmbH, von den Fachgesellschaften von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH, und als weiteren pharmazeutischer Unternehmern von der Firma Servier Deutschland GmbH sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen Wortprotokoll geführt, und ich muss dazu zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Denzer-Lippmann, Frau Gartner-Freyer, Frau Schober und Herr Klein-Hessling, für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Professor Dr. Witt und Herr Professor Dr. Kramm, für Servier Deutschland Herr Dr. Weidl sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch.

Zunächst erhält der pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, in unsere heutige Anhörung einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer trägt für den pharmazeutischen Unternehmer vor?

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Ich werde vortragen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Gartner-Freyer, Sie haben das Wort.

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Ich darf zuerst das Team von heute vorstellen: Frau Katharina Schober für die medizinischen Fragestellungen, Herr Thomas Klein-Hessling für die statistischen Fragestellungen und Frau Melanie Denzer-Lippmann für Fragen zum Dossier und der Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Daniela Gartner-Freyer, und ich bin heute die Leitung des Anhörungsteams von Novartis.

Sie sagten es bereits eingangs, heute geht es um die beiden Orphan Drugs Dabrafenib mit dem Handelsnamen Finlee zusammen mit Trametinib mit dem Handelsnamen Spexotras. Finlee-Spexotras hat zwei Anwendungsgebiete, wie Sie auch schon sagten. Einmal ist Finlee-Spexotras zugelassen zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Alter von einem Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom, auch LGG genannt, mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen. Zweitens ist Finlee-Spexotras zugelassen zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von einem Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom, auch HGG genannt, mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor jedoch mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.

Folgende Punkte möchten wir heute aufgreifen: Erstens die Schwere der Erkrankung und die Notwendigkeit einer alternativen Therapieoption beim BRAF-V600E-mutierten HGG und LGG, zweitens die Patientenrelevanz von Tumoransprechen und Progression-Free-Survival,

also PFS, in dieser besonderen Situation inklusive der Nachreichung weiterer Analysen zu diesen Endpunkten und drittens den Stellenwert von Dabrafenib/Trametinib als alternative Therapieoption in diesen Anwendungsgebieten.

Zunächst zum ersten Punkt: Wir reden hier über eine sehr seltene Erkrankung bei Kindern mit circa 100 Patienten in Deutschland für beide Anwendungsgebiete zusammen. Beim pädiatrischen Gliom handelt es sich um eine extrem seltene, bösartige Erkrankung des zentralen Nervensystems bei Kindern und Jugendlichen. Abhängig vom Malignitätsgrad werden Gliome als niedriggradig und hochgradig maligne eingestuft. Zusätzlich werden die Gliome basierend auf molekulargenetischen Veränderungen klassifiziert. Alle Patienten in den für Finlee-Spexotras zugelassenen Anwendungsgebieten haben eine äußerst schlechte Prognose.

Lassen Sie mich bitte etwas genauer auf die Gründe dafür eingehen: Die Krankheitslast ist vor allem bei pädiatrischen Patienten mit HGG außerordentlich hoch; denn die Tumoren wachsen meist aggressiv und lokal verdrängend. Die Kinder versterben sehr schnell, und Rezidive treten häufig und schon innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Erstdiagnose auf. Auch das LGG kann lebensbedrohlich werden, und mit einer BRAF-V600E-Mutation haben LGG-Patienten eine schlechtere Prognose als ohne diese Mutation. Führen wir uns bitte für die beiden für Finlee-Spexotras zugelassenen Anwendungsgebiete HGG und LGG einmal vor Augen: Derzeit sind lediglich unzureichende Therapien verfügbar, und die bestehenden Therapien umfassen meist eine systemische Chemotherapie oder beim HGG altersabhängig auch eine kombinierte Chemo- und/oder Strahlentherapie.

Diese sind mit einer hohen Toxizität und massiven Nebenwirkungen verbunden. Genau diese stellen für die betroffenen Kinder und Jugendlichen eine enorme Belastung dar, und das nicht nur körperlich. Nein, auch die psychische Belastung ist außerordentlich groß. Die Patienten müssen unter anderem therapiebedingt häufig zum Arzt, und sie können nicht oder nur sehr wenig am Sozialleben teilhaben. Vor allem bei pädiatrischen Patienten mit einem HGG muss bei Nichtansprechen der Erstlinientherapie eine erneute Behandlung aufgrund der geringen Überlebenswahrscheinlichkeit sorgfältig abgewogen werden. Diese Patienten können oft nur noch palliativ versorgt werden.

Kommen wir zum zweiten Punkt, der Patientenrelevanz von Tumoransprechen und PFS sowie den nachgereichten Daten: Finlee-Spexotras weist ein gutes Tumoransprechen auf, und genau das ist in den vorliegenden Anwendungsgebieten in höchstem Maße patientenrelevant. Auch in der Praxis ist eine effiziente Reduktion bzw. Stabilisierung der Tumormasse von hoher Relevanz. In der vorliegenden Studie wird das Tumoransprechen über die anerkannten RANO-Kriterien gemessen, die vom G-BA bereits in anderen Verfahren akzeptiert wurden. Die RANO-Kriterien umfassen auch den Kortikosteroidverbrauch sowie den klinischen Status. Beides ist für den Patienten deutlich spürbar und damit patientenrelevant.

In seiner Nutzenbewertung hat der G-BA das im Dossier dargestellte Tumoransprechen in der verwendeten Operationalisierung als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Die Konkretisierung der Operationalisierung sowie die Patientenrelevanz dieses Endpunkts haben wir nun in unserer Stellungnahme klar adressiert und zusätzlich für die LGG-Kohorte ergänzende Analysen eingereicht, unter anderem Tumoransprechen und PFS unter Ausschluss der Bildgebung. Auch diese Daten zeigen signifikante Vorteile von Finlee-Spexotras versus Chemotherapie.

Weiterhin ist festzustellen, dass Finlee-Spexotras mit gut handhabbaren Nebenwirkungen das progressionsfreie Überleben verlängert, und insgesamt können signifikante Vorteile hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse, Abbrüche wegen unerwünschten Ereignissen sowie fast aller spezifischen unerwünschten Ereignissen gegenüber der Chemotherapie bei LGG-Patienten in unserer Studie gezeigt werden. Ich möchte betonen, dass wir uns glücklich schätzen können, dass wir in der LGG-Indikation eine Head-to-Head-

Studie durchführen konnten und damit eine direktvergleichende, randomisierte Evidenz in einer Orphan-Indikation verfügbar ist.

Nun zum dritten Punkt, dem Stellenwert von Finlee-Spexotras: Finlee-Spexotras ist im Vergleich zur herkömmlichen Standardtherapie eine vergleichsweise verträglichere Therapieoption. Finlee-Spexotras ist im Gegensatz zu anderen Therapien auch als eine orale Therapie verfügbar, und dies stellt sowohl für die Patienten als auch für deren Angehörige eine enorme Entlastung dar, da die Therapie im gewohnten Umfeld zu Hause stattfinden kann, Dauer und Häufigkeit von oftmals psychisch belastenden Arztbesuchen reduziert werden können und somit eine größere Teilhabe am Alltag und dem Sozialleben ermöglicht wird.

Lassen Sie mich bitte zusammenfassen: Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer sicheren und wirksamen Therapie bei pädiatrischen Patienten mit LGG und HGG, und genau dieser Bedarf kann durch Finlee-Spexotras bei Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation gedeckt werden. Finlee-Spexotras stellt eine verträglichere Therapieoption im Vergleich zur herkömmlichen Standardtherapie für pädiatrische Patienten mit einer äußerst ungünstigen Prognose dar. Somit weist Finlee-Spexotras ein verbessertes Tumoransprechen, eine Senkung des Progressionsrisikos und zudem eine gute Verträglichkeit auf. Die orale Darreichungsform führt zudem zu einer Entlastung der Patienten und ihrer Angehörigen. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Gartner-Freyer. Ich hätte zwei Fragen an die Kliniker: In Ihrer schriftlichen Stellungnahme führen Sie aus, dass eine radiologische und/oder klinische Stabilisierung beim Low-Grade-Gliom als Behandlungserfolg gewertet wird. Können Sie hierzu bitte noch einmal ausführen?

Zweitens: Weiterhin geht aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme hervor, dass sich die Einschätzung des Allgemeinzustandes mittels Karnofsky/Lansky, also einem Index im klinischen Alltag, in der Kinderonkologie bewährt hat, obwohl dieser keine spezifischen neurologischen Defizite beschreibt. Können Sie diesen Zusammenhang noch einmal in den Kontext der Low- und High-Grade-Gliome setzen? – Herr Kramm hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH):** Die Neurologie spielt für den Allgemeinzustand des Patienten eine entscheidende Rolle, inwieweit man im täglichen Leben, im Alltag auf Hilfen angewiesen ist, inwieweit man altersgerecht an Spiel und Schule und was auch immer zum kindgerechten Leben gehört, teilnehmen kann. Ob man vergesslich ist, ob man weniger ein Kurzzeitgedächtnis hat, ob man insgesamt körperlich eingeschränkt, vielleicht sogar halbseitig gelähmt ist – das alles spielt da hinein und wird durch die Neurologie beeinflusst. Der Lansky-Score für Kinder unter 16 Jahren und der Karnofsky-Score für Patienten über 16 Jahre erfassen das sehr gut. Das ist für uns in der Klinik ein sehr guter Parameter, um den Allgemeinzustand und die Lebensqualität einzuschätzen. Ob das an der einen oder anderen neurologischen Schädigung liegt, ist vollkommen irrelevant, ehrlich gesagt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Kramm. – Herr Professor Witt, Sie haben sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Witt (GPOH):** Vielen Dank für die Gelegenheit, hier sprechen zu können. Bezüglich der Performance-Scores stimme ich Herrn Kramm vollkommen zu. Ich wollte zusätzlich auf Ihre erste Frage eingehen, was die Stabilisierung und die klinische Bedeutung von Erkrankungsstabilisierung, MRT, aber auch in der Funktion für das niedriggradige Gliom bedeutet. In dem Behandlungsalgorithmus, der routinemäßig in Deutschland, auch in Europa, bei Patienten mit einem niedriggradigen Gliom durchgeführt wird, wird eine Erkrankung, die durch eine therapeutische Maßnahme zu einer Stabilisierung führt, also ein Patient, der vorher eine progrediente Erkrankung hatte, dann behandelt wird und es unter der Therapie zu einer Stabilisierung, als Behandlungserfolg gewertet. Der Hintergrund ist, dass durch die Erkrankungsstabilisierung zum einen ein fortschreitendes neurologisches

Defizit im Gehirn oder die Zerstörung von eloquenten Regionen aufgehoben wird, zum anderen sich im entwickelnden Gehirn weitere therapeutische Maßnahmen, insbesondere die Bestrahlung, die zu langzeitneurokognitiven Schäden führen kann, aufgeschoben wird.

Das ist bei Kindern und Jugendlichen gerade in den ersten Lebensjahren ein wesentliches Therapieziel, das erreicht werden kann, sodass im klinischen Alltag immer dann, wenn es zu einer Stabilisierung der Erkrankung gekommen ist, die begonnene Therapie weiter fortgeführt wird. Nur dann, wenn es zu einer progredienten Erkrankung kommt im MRT, dann wird ein Therapiewechsel vollzogen und die begonnene Therapie als nicht wirksam beendet. Ähnliches gilt für Funktionsuntersuchungen. Wenn zum Beispiel bei Patienten mit einer Sehbahnschädigung eine zu Therapiebeginn vorhandene eingeschränkte Visusleistung unter der Therapie stabilisiert werden kann und nicht weiter fortschreitet, wird das auch als Behandlungserfolg gewertet und die begonnene Therapie fortgesetzt.

Insofern stimmen wir der Einschätzung oder der Stellungnahme des G-BA in dieser Hinsicht nicht zu, in der steht, dass eine Stabilisierung des MRT oder auch eine klinische Funktion für den Patienten nicht relevant ist. Das ist im klinischen Alltag und in unseren Behandlungsalgorithmen so nicht abgebildet.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Witt. – Ich darf die allgemeine Fragerunde durch die Bänke eröffnen. Wer möchte beginnen? – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Bei mir hat sich eine Frage ergeben, auch hinsichtlich der Anwendung des Karnofsky- und Lansky-Performance-Status. Ich habe gelesen, dass im Rahmen des eigentlichen RANO-Moduls für die Erhebung des klinischen Zustandes sogenannte Nano-Kriterien oder ein Nano-Score verwendet wird. Warum wurde hier davon abgewichen, bzw. welche Konsequenzen hat das für die Einschätzung des Tumoransprechens? – Die Frage geht sowohl an Novartis als auch an Herrn Professor Witt und Herrn Professor Kramm.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Jantschak. Wer möchte darauf antworten?

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Vonseiten Novartis Pharma kann gerne Frau Schober hierzu eine Antwort geben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Gern. Frau Schober, legen Sie los.

**Frau Schober (Novartis):** Vielen Dank für diese Frage. Ich möchte allgemein darauf eingehen, dass der klinische Status neben der Bildgebung und dem Korticosteroidverbrauch in die RANO-Kriterien einfließt. Nun ist es jedoch so, dass nicht eindeutig definiert ist, wie im Rahmen der RANO-Kriterien der klinische Status zu erfassen ist. So wird beispielsweise der eben diskutierte Karnofsky- und Lansky-Performance-Status genannt, aber auch unter anderem der WHO- oder ECOG-Performance-Status. Diese werden regelhaft verwendet, um den klinischen Status abzubilden und um diesen in Studien vergleichbar zu machen. In der Literatur werden diese Scores auch empfohlen. Nun sprechen Sie auf den Nano-Scale an. Dieser kann zwar in diesem Zusammenhang als eine weitere Option gesehen werden, ist aber ohne klare Empfehlung zur Erfassung lediglich erwähnt. Aus diesem Grund wurden der Lansky- und der Karnofsky-Performance-Score in der G2201-Studie verwendet.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Dann haben wir jetzt noch Antworten von Herrn Professor Kramm und Herrn Professor Witt.

**Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH):** Frau Schober hat das, finde ich, schon sehr gut ausgeführt. Im klinischen Alltag – und das betrifft alle teilnehmenden pädiatrischen klinischen Zentren – sind der Lansky- und der Karnofsky-Index absoluter Standard, und das ist unabhängig davon, ob es sich um eine Hirntumorstudie, ein Leukämiestudie, eine Knochentumorstudie, eine Lymphomstudie handelt. Das ist der Index, der die Performance, die Lebensqualität des Patienten direkt widerspiegelt. Deshalb ist das der absolute Standard und alles andere wie Nano-Scale, RANO-Kriterien sind nur Zugaben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Kramm. – Herr Professor Witt.

**Herr Prof. Dr. Witt (GPOH):** Dem kann ich nicht mehr viel hinzufügen. In einem solchen klinischen Studien-Setting muss man die Feasibility von Endpunkten berücksichtigen. Da muss man Messverfahren verwenden, die im klinischen Alltag weit verbreitet sind und in der Routine angewendet werden. Das spricht für Lansky/Karnofsky versus den Nano-Scale, der im klinischen Alltag, soweit ich es überblicken kann, in Deutschland in der Routine nicht weit verbreitet ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Witt. Wir kommen zu einer nächsten Frage. Frau Dr. Ludwig vom GKV-Spitzenverband.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe eigentlich zwei Fragen, aber weil wir jetzt schon ein wenig in diese methodische Sache gekommen sind, würde ich damit anfangen. Sie hatten diese Endpunkte nachgereicht – ich würde eher sagen, dass es neue Endpunkte sind –: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status, Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status bzw. Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Status. Herr Jantschak hat eben richtig gesagt, dass zur Beurteilung des klinischen Status Karnofsky/Lansky, aber Sie geben auch im Dossier an, gleichzeitig WHO-Performance-Status und ECOG-Performance-Status gemessen wurde. Mich würde interessieren, ob die Beurteilung ausschließlich mit Karnofsky/Lansky oder irgendwie mit einer Gesamtschau aller drei Skalen erfolgte.

Wir wissen auch nichts zu den Schwellenwerten für eine Verbesserung. Für die Verschlechterung wurde im Dossier etwas dargestellt, aber auch das ist nicht ganz klar. Welche Schwellenwerte wurden da angelegt? Das war in den Studienunterlagen nicht präspezifiziert. Wir haben keine Literatur dazu gefunden, welche Schwellenwerte für eine Verbesserung ableitbar wären. Diesbezüglich wäre noch die Frage, warum Sie diese Endpunkte nicht für die HGG-Kohorte nachgereicht haben. Sie ist zwar nur einarmig, aber es ist kritisch, dass Sie die nicht auch für die HGG-Kohorte nachgereicht haben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Dr. Ludwig. Wer möchte antworten?

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Frau Ludwig, vielen Dank für die Fragen. Es waren jetzt doch einige Fragen in Ihren Ausführungen. Könnten Sie bitte noch einmal konkretisieren, was Sie genau von uns wissen möchten?

**Frau Dr. Ludwig:** Gerne. Es ging erst einmal darum, ob der klinische Status nur mit Karnofsky/Lansky oder aus einer Mischung der verschiedenen Instrumente erhoben wurde, weil Sie im Dossier auch den ECOG-Performance-Status und den WHO-Performance-Status für die Messung erwähnt haben. Es wäre auch die Frage, welche Schwellenwerte für eine Verbesserung herangezogen werden, weil die nicht in den Studienunterlagen präspezifiziert waren. Für die HGG-Kohorte haben Sie diese Endpunkte nicht nachgereicht. Können Sie diese gegebenenfalls nachreichen? Es wäre für die HGG-Kohorte wichtig, diese Endpunkte zu haben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke für diese Erläuterung, Frau Ludwig. – Frau Gartner-Freyer.

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Ganz herzlichen Dank, Frau Ludwig, für die Ausführungen. Zur ersten Frage des klinischen Status würde zunächst Frau Schober gerne antworten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Okay. Frau Schober.

**Frau Schober (Novartis):** Ich gehe gerne noch einmal auf den ersten Teil Ihrer Frage zum klinischen Status ein. Der wurde, wie Sie erwähnt haben und gerne noch einmal klargestellt haben wollten, in der G2201-Studie ausschließlich mittels Karnofsky- oder Lansky-Performance-Score erhoben. Es ist im Protokoll lediglich exemplarisch dargestellt worden, dass auch der WHO-Performance-Score oder der ECOG zur Erhebung tauglich wären. Aber um es noch einmal klarzustellen, nur der Karnofsky- oder Lansky-Performance-Score sind zur Anwendung gekommen.

Zu Ihrer Frage zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores: Es wurde so vorgegangen, dass der Score in der Studie durch den Prüfarzt erhoben wurde. Das heißt, dass auch eine Bewertung der Verbesserung oder Verschlechterung im Ermessen des Prüfarztes lag, und die basierte in diesem Fall auf dessen Expertise und klinischer Erfahrung und wurde demnach nach diesem anerkannten Score und den entsprechenden Schwellenwerten durchgeführt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Schober. Ist die Frage damit beantwortet?

**Frau Dr. Ludwig:** Die letzte Frage war noch zur HGG-Kohorte, zu diesen Endpunkten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Möchten Sie dazu noch antworten?

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Sehr gerne. Die Frage würde gerne Herr Klein-Hessling übernehmen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Klein-Hessling, bitte.

**Herr Klein-Hessling (Novartis):** Die Analysen liegen uns mittlerweile vor, und die können wir selbstverständlich gerne nachreichen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Kramm, möchten Sie ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH):** Ja, als Mandatsträger unserer Fachgesellschaft für die hochgradigen Gliome muss man sagen, das ist eine Erkrankungsgruppe, bei der oft eine sehr rasche klinische Verschlechterung fortschreitet, vor allem in der Rezidivsituation, wie sie hier zur Behandlung ansteht. In einer solchen Situation, finde ich, kann man mit dem Performance-Score nicht den Lebensqualitätszugewinn für den Patienten und die Familie adäquat erfassen, obwohl das jetzt nachgereicht wird. Da spielt die Lebensverlängerung die entscheidende Rolle. Von außen gesehen mag ein Patient mit einer Halbseitenlähmung im Rollstuhl wenig Lebensqualität besitzen. Das würden Ihnen aber die betroffenen Familien und Kinder sicherlich verneinen. Da geht es darum, dass man möglichst viel Zeit miteinander verbringt. Es spielt auch für die Trauerbewältigung der Familie eine Riesenrolle, ob ein Kind schneller oder weniger schnell verstirbt. Da ist die Tatsache, ob eine neurologische Schädigung vielleicht zu einer Minderung der Lebensqualität und des Performance-Status beiträgt, von untergeordneter Rolle. Das ist meine Sicht als Kliniker, der seit 20 Jahren genau diese Familien berät.

Ich muss sagen, ich habe gerade auf „Onkopedia“, der Leitlinienwebsite der Deutschen Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie, also unseren Erwachsenen-Kollegen, nachgeschaut. Dort gibt es eine ganz tolle Beschreibung von ECOG und WHO und die Umrechnung in Karnofsky-Index. Das ist also fließend und kann auch fließend angewandt werden. Das wollte ich noch dazu beitragen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Kramm. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Frau Meidner. Ist das zu diesem oder einem weiteren Thema?

**Frau Meidner:** Ich wollte gerne die Frage von Frau Ludwig an den pU wiederholen und nachfragen, ob ich es richtig verstanden habe, dass die Verschlechterung bzw. Verbesserung des klinischen Status nicht so eine Art Responderanalyse war, sondern dass das auf Basis der Einschätzung des Prüfarztes im Fallbericht oder so vorgenommen wurde.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke für diese Nachfrage. Wer möchte?

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Die Frage wird Frau Schober beantworten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Schober.

**Frau Schober (Novartis):** Vielen Dank für die Frage. Sie haben das richtig verstanden. Es wurde die Bewertung einer Verbesserung oder Verschlechterung wirklich in das Ermessen des Prüfarztes gelegt, weil der Arzt in diesem Fall die langjährige klinische Erfahrung und die



Expertise mitbringt, um das zu bewerten. Natürlich wurden die Sprünge in der Skala von dem Arzt selbst bewertet, aber es gab hier keine Vorgaben im Protokoll.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. Herr Jantschak, Sie hatten auch noch eine Frage.

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, genau zu diesem Themenkomplex. Ist es im Rahmen der Erfassung der RANO-Kriterien normal, dass hinsichtlich der Einschätzung der Verbesserung des klinischen Status auf die Prüfarzt-Einschätzung und nicht auf Schwellenwerte zurückgegriffen wird? Ist das quasi klinischer Alltag oder eine Sonderumsetzung der RANO-Kriterien laut Novartis gewesen?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte?

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Hierzu kann Frau Schober Stellung nehmen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Gerne. Frau Schober, bitte.

**Frau Schober (Novartis):** Vielen Dank für diese Detailfrage. Ich möchte an dieser Stelle nicht der Expertise der hier anwesenden klinischen Experten vorweggreifen. Nur ist es so, dass der klinische Status durch die Prüfarzte anhand einer Veränderung dieser Schwellenwerte bestimmt wird. Es ist nicht so, dass hier ein anderes Vorgehen gewählt wurde, als es grundsätzlich in der Praxis durchgeführt wird.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Kramm, möchten Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH):** Ja. Auch die MRT-Kriterien sind subjektiv, auch wenn das jetzt vorgaukelt, dass es da Schwellenwerte gibt, wo man ein Ansprechen oder ein Nichtansprechen bewirkt. Letztendlich liegt das in der subjektiven Beurteilung durch den Untersucher. Wenn dann noch eine klinische Einschätzung im Rahmen eines Scores dazukommt, wird das eher genauer als ungenauer. Es ist klinischer Alltag, dass es keine Messinstrumente gibt, ob ein Patient anspricht oder nicht. Das ist sehr individuell, auch bei der Anwendung der RANO-Kriterien, und je mehr Parameter man hinzufügt, auch klinischer Natur, umso genauer wird es.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Ludwig, Sie haben sich gemeldet.

**Frau Dr. Ludwig:** Genau, ich hätte noch eine etwas andere Frage. Am Anfang wurde klargestellt, dass bei den Patienten eine sehr spezifische Symptomatik vorliegt. Man muss sagen, bei den LGG-Patienten gehen wir von einem relativ langen Gesamtüberleben aus, und da spielt die Symptomatik eine große Rolle. Das hat der pharmazeutische Unternehmer selbst gesagt. Die klinischen Stellungnehmer haben schon sehr viel von einer neurologischen Symptomatik gesprochen, aber auch von Visuseinschränkungen. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal ausführen.

Dann wäre die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wenn die Symptomatik in diesem Anwendungsgebiet sehr wichtig ist – Ich konnte keine Daten dazu finden, dass es eine strukturierte Erhebung zu dieser Symptomatik gibt. Zu Visus, epileptischen Anfällen, motorischen Fähigkeiten, kognitiven Einschränkungen usw. gab es keine strukturierte Erhebung. Warum nicht? – Aber vielleicht können die klinischen Stellungnehmer zuerst ausführen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Ludwig. – Herr Professor Kramm, Sie haben sich gemeldet. Können Sie das Thema gleich mit bearbeiten?

**Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH):** Ich glaube, Herr Witt hatte sich gemeldet, aber ich kann etwas zu den HGG sagen. Je nachdem, wo ein Tumor entsteht, sind die neurologische Symptomatik und die Ausfallerscheinungen sehr vielfältig. Ich komme noch einmal auf Lansky und Karnofsky zurück. Eine Beschreibung der Auswirkungen dieser Ausfälle auf den Allgemeinzustand, auf das Verhalten des Kindes, des Jugendlichen in seinen normalen

Tagaktivitäten ist entscheidender, als kleinteilig die Kraftminderung systematisch abzufragen. Das bringt, glaube ich, für die Anwendung und die Beurteilung der Verbesserung weniger, als wenn man das mit über diese allgemeinen Scores erfasst, die genau erfassen, welche Auswirkungen das auf das tägliche Leben der Patienten hat.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Witt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Witt (GPOH):** Bei den niedriggradigen Gliomen ist es in der Tat so, dass der Grund, warum diese Kinder eine systemische Therapie bekommen, ist, dass ein Tumorgößenwachstum im MRT zunimmt und man die Sorge hat, dass es in naher Zukunft in der eloquenten Region zu irreversiblen neurologischen Schäden kommt. Das ist ein Grund, einen Patienten mit einer Chemotherapie oder einer zielgerichteten Therapie mit Dabrafenib und Trametinib zu behandeln.

Ein zweiter Grund kann sein, wenn Tumoren in der Sehbahn assoziiert sind, dass bei einem eingeschränkten Visus der drohende weitere Sehverlust ein Grund ist, eine Therapie anzufangen, und der dritte Hauptgrund in dieser Patienten-Kohorte sind motorische Einschränkungen, also Tumoren, die im Bereich der motorischen Bahn liegen, die dann zu Halbseitenbeschwerden oder zu Koordinationsstörungen usw. führen. Im klinischen Alltag würde man in der Praxis eine Therapie anfangen und für den Erfolg der Therapie primär das Ansprechen auf den Tumor im MRT beurteilen, zusätzlich als Plan B sozusagen oder Add-on-Information die Verbesserung in der klinischen Symptomatik heranziehen, wobei sich da gezeigt hat, dass die Korrelation mäßig gut ist, sodass als zuverlässiger Parameter für das Ansprechen und letzten Endes den Benefit für die Therapie für den Patienten in erster Linie das MRT genommen wird, aber zusätzlich wie gesagt beispielsweise die Visus-Parameter, oder der Lansky-/Karnofsky-Score.

In der Studie 2201 wurden – das kann die Kollegin von Novartis vielleicht besser ergänzen – auch Visusfunktionen überprüft und vergleichend in der Chemotherapie versus der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe untersucht, im Sinne von der Visusstärke im LogMAR-Scale. Auch dort haben sich positive Tendenzen pro Dabrafenib-Trametinib als weitere zusätzlich funktionell wichtige Informationen für die Therapie in die eine oder andere Richtung gezeigt. Das ist aus unserer Sicht aus der akademischen Gruppe die erste Studie in der Geschichte des niedriggradigen Glioms überhaupt, die in einer randomisierten Studie erste Themen wie Funktionsuntersuchungen, Lebensqualität gemessen hat. Die bisherige Standardtherapie Carboplatin und Vincristin, die es seit 1990 gibt, hat so etwas nie gemacht. Insofern sind das, wenn auch eingeschränkt, dennoch wertvolle und neue Informationen, die erstmalig auch randomisiert geprüft worden sind. Insofern denken wir aus akademischer Sicht, dass das Tendenzen zeigt, die in die richtige Richtung gehen und die wir durchaus im klinischen Alltag positiv bewerten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Witt. – Ich habe eine weitere Frage von Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich hätte die Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, wieso Sie nicht auch Morbiditätspunkte erhoben haben, wenn ich es richtig verstanden habe. Das würde uns an der Stelle interessieren. Zur Lebensqualität: Das war auch oft gesagt worden. Aber soweit ich das sehen kann, waren die Daten nicht bewertbar, oder es war so, dass die Rücklaufquoten zu gering waren. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Teupen. – Ich komme gleich auf die andere Wortmeldung zurück. – Pharmazeutischer Unternehmer, wer möchte?

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Hierzu wird Frau Denzer-Lippmann Stellung nehmen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Dr. Denzer-Lippmann (Novartis):** Vielen Dank für diese Frage. Natürlich ist es wünschenswert, dass wir ein direktes Feedback der Patienten haben und das in Form von

patientenberichteten Endpunkten. Wie Sie gesagt haben, ist es in der HGG-Kohorte so, dass patientenberichtete Endpunkte bei der Erstellung des Studienkonzepts leider nicht aufgenommen wurden. Bei der LGG-Kohorte haben wir glücklicherweise patientenberichtete Endpunkte, und diese wurden mit Promis PGH-7+2 erhoben. Sie haben es angesprochen, formal sind die Rücklaufquoten mit knapp unter 70 Prozent zu gering bzw. auch zwischen den Studienarmen zu unterschiedlich, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden. Dennoch: Wenn wir uns die Situation inhaltlich anschauen, ist es so, dass wir signifikante Vorteile von Dabrafenib und Trametinib bei den Punkten Fatigue und Global Health Score sehen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Eine weitere Frage von Herrn Jantschak. Bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine eher allgemeine und umfassende Frage an Herrn Professor Witt und Herrn Professor Kramm, und zwar, wie Sie den Stellenwert von Dabrafenib und Trametinib hier konkret einschätzen. In der LGG-Situation Erstlinie, unter dem Aspekt, der Lebenserwartung dieser Patienten, dem Aspekt, wie schnell die Erkrankung fortschreitet und dem, was, wie gesagt, Dabrafenib und Trametinib an Outcome bietet. Wir sprechen über – ich sage es mal in Anführungsstrichen – eine „Partial Response“ bei der Hälfte der Patienten scheinbar laut der Studiendaten ungefähr. Wenn ich das aus Modul 4 richtig ableiten kann, scheint sich das round about für 30 Monate zu stabilisieren. Wie ist das aus Ihrer Sicht, aus Sicht der Anwender einzuschätzen?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Kramm.

**Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH):** Olaf, vielleicht sagst Du gleich noch was zu den LGGs. Ich kann mich jetzt auf die HGGs beziehen. Wir haben eine absolut palliative Situation, eine Rezidivsituation von HGGs, in der eine Strahlen- und/oder Chemotherapie bereits versagt hat. Das heißt, jeder Lebenszeitgewinn ist ein Volltreffer für die Patienten. Wenn die zu den weniger als 10 Prozent gehören, die eine BRAF-V600E-Mutation haben, dann kann man das immer wie einen Glücksgriff für die Patienten ansehen, weil man dadurch noch eine effiziente Therapie zur Verfügung hat, die zwar nicht zu einer Heilung führt, behaupte ich einmal, aber zu einer Stabilisierung der Tumorsituation und zum verlängerten Überleben. Gleichbedeutend mit dem verlängerten Überleben kann man aus der klinischen Erfahrung sagen, dass damit auch die Lebensqualität nicht nur für den Patienten, sondern auch für die Gesamtfamilie signifikant zunimmt. Für mich ist das eines der drei oder vier molekularen Targets, die sehr gut behandelbar sind, wo es in der an sich hoffnungslosen Situation einen echten Gewinn für die Patienten und die Familien gibt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Kramm. – Herr Professor Witt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Witt (GPOH):** Beim niedriggradigen Gliom – Sie hatten es richtig ausgeführt – haben wir eine andere Situation. Diese Patienten haben eine sehr gute Überlebensprognose, und trotzdem haben sie eine eingeschränkte Lebensqualität in dem Sinne, dass sie manchmal bis zu vier, fünf, sechs Therapien in ihrem Leben brauchen, weil diese Erkrankung immer wieder Wachstumsschübe hat und immer wieder zu Verschlechterungen führt und dann Therapien im klinischen Alltag indiziert werden. In der Erstlinie ist die bisherige Standardtherapie, und die muss man vergleichend heranziehen. Was hat man bisher in der Klinik in der Situation der Erstlinie bei diesen Kindern gegeben? Das ist eine Chemotherapie aus Carboplatin und Vincristin, und die wird in vielen Kliniken entweder stationär oder tagesklinisch durchgeführt. Das heißt, die Familien müssen manchmal über mehrere Tage stationär ins Klinikum aufgenommen werden. Diese Therapien haben beispielsweise Langzeittoxizitäten auf Niere, Ohren, induzieren Neuropathien, machen Blutbildveränderungen. Manchmal führt das zu Infektionen, zu Transfusionen. Wir sehen in der 2201-Studie, dass die Gesamtheit der Grad 3 und größer unerwünschten Ereignisse bei der Standardchemotherapie bei über 90 Prozent liegt.

Mit dieser neuen Therapie Dabrafenib/Trametinib ist es nur ungefähr die Hälfte. Das progressionsfreie Überleben verdoppelt sich unter dieser Therapie. Es ist eine ambulant durchzuführende Therapie. Die Kinder können weiter in den Kindergarten gehen, sie können weiter in die Schule gehen. Wir haben bei dieser Therapie erste Signale überhaupt, dass sich der Visus verbessern kann, dass sich andere funktionelle Parameter verbessern können, mit der Einschränkung der methodischen Themen, die wir gerade diskutiert haben, sodass wir in der Totalität der Daten zu der Dabrafenib-/Trametinib-Therapie versus der bisherigen Standardtherapie Carboplatin und Vincristin in der Fachgesellschaft, in der niedriggradigen Gliom-Gruppe, die ich hier vertrete, klar gesagt haben, wenn Kinder mit niedriggradigem Gliom und einer V600E-Mutationen eine Indikation für eine systemische Therapie haben, ist die erste Wahl Dabrafenib/Trametinib. So beraten wir in unseren nationalen Tumorboards auch die Kollegen, Kolleginnen und die Familien, die ihre Anfragen stellen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Witt. – Herr Professor Kramm, wollen Sie dazu ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH):** Ja. Wie gesagt, ich bin da, glaube ich, ziemlich ungebiased, was LGG anbelangt, aber aus dem klinischen Alltag kann ich berichten, Sie müssen sich vorstellen, die Alternative wären 1,5 Jahre, also anderthalb Jahre Chemotherapie. Das ist die längste Chemotherapie, die wir in der gesamten Kinderonkologie mit stationären Aufenthalten anbieten. Wenn man sich das vor Augen führt, dann wäre sogar eine Non-Inferiority von Dabrafenib/Trametinib ein Gewinn für die Patienten und die Familien.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kramm. – Frau Meidtner.

**Frau Meidtner:** Ich habe eine etwas kleinteiligere Frage zu den RANO-Kriterien. Es wurde erwähnt, dass dabei der Verbrauch an Kortikosteroiden mit einfließt. In dem Zusammenhang würde mich interessieren, gern von den Klinikern, wie die Therapie mit den Glucocorticoiden in den beiden Anwendungsgebieten üblicherweise erfolgt und ob die Dosis, die dann eingesetzt wird, langfristig dabei oberhalb der Cushing-Schwelle liegt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Meidtner. – Wer möchte das beantworten? Herr Professor Witt.

**Herr Prof. Dr. Witt (GPOH):** Ich kann gerne für das niedriggradige Gliom starten. Im Alltag spielen die Glucocorticoide keine große Rolle, allenfalls perioperativ, wenn es zur peritumoralen Schwellung gekommen ist oder kurz nach der Operation, wenn es dafür Gründe gibt. Aber das Ziel ist es stets, im Sinne einer antiödematösen Therapie und im Sinne eines Risikos über die Cushing-Schwelle zu kommen. Also versuchen wir, diese Therapie möglichst kurz zu halten, zumal es wissenschaftlich präklinische Evidenz gibt, dass man über Kortikosteroide das Tumorwachstum induzieren und die Zellen aus der Seneszenz, aus dem ruhenden Zustand bringen kann. Allgemein werden Kortikosteroide möglichst kurz und nur möglichst wenige Tage perioperativ appliziert, es sei denn – aber das ist ein ganz anderes Thema –, ein Patient hat beispielsweise durch die Tumorerkrankung einen Hypophysenausfall. Dann muss der endogene Verlust substituiert werden. Aber das spielt im Kontext dieser Diskussion keine Rolle, sodass wir also in den Tumorboards, wenn wir die Therapie ansprechen, von Patienten diskutieren, im Verlauf fast nie die Situation haben, dass ein Kind gleichzeitig größere Dosen Steroide hat. Die haben die eigentlich alle nicht.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Witt. – Herr Kramm, haben Sie sich auch dazu gemeldet?

**Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH):** Ja. – Für HGG sieht das komplett anders aus. Das sind Dexamethason-Gaben, auch über der Cushing-Schwelle mit entsprechender Veränderung des Körperbildes. Heißhungerattacken etc. sind an der Tagesordnung, obwohl ich Herrn Witt Recht geben muss. Wir empfehlen das nicht. Ich persönlich versuche, das auch in meiner Abteilung auf ein Minimum zu beschränken, aber das variiert doch erheblich und gerade in der palliativmedizinischen Betreuung, wenn zum Beispiel Kopfschmerzen und verminderte

Vigilanz beim Patienten auftreten, wird Dexamethason in hohen Dosen doch sehr weit verbreitet eingesetzt. Aber auch da könnte zum Beispiel Dabrafenib und Trametinib kurzzeitig zur verminderten Gabe von Dexamethason führen, wenn das Tumorstadium positiv beeinflusst wird, was man bei einigen der Patienten beobachtet.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Kramm. – Herr Jantschak, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Dr. Jantschak:** Zwei Fragen sind bei mir noch verblieben, eine wahrscheinlich etwas kürzere, und zwar: Welchen Stellenwert haben zukünftig Carboplatin und Vincristin? Wird das komplett ersetzt, fällt es weg, oder rückt es beim LGG sozusagen in die Folgelinie, dass man jetzt eine Art systemische Zweitlinientherapie hat? Die andere Frage ist eher eine technische, und zwar hinsichtlich des Unterschiedes zwischen RANO und RAPNO, also dieser Kinderskala und der Erwachsenen-Skala.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Witt, direkt dazu.

**Herr Prof. Dr. Witt (GPOH):** Können Sie die erste Frage noch einmal wiederholen? Ein Stichwort?

**Herr Dr. Jantschak:** Ob das Carboplatin/Vincristin jetzt in die Zweitlinie rückt.

**Herr Prof. Dr. Witt (GPOH):** Wir haben für die V600E-mutierten Tumoren beim niedriggradigen Gliom – – Das sind ungefähr 10 Prozent aller Fälle, das heißt 90 Prozent der LGGs haben diese Mutation nicht, ergo ist diese Therapie dort auch nicht indiziert. Aber für die V600E-mutierten Tumoren beraten wir unsere Kolleginnen und Kollegen seit der Zulassung und der Publikation dieser Daten immer dahin gehend, in der Erstlinie zunächst mit Dabrafenib/Trametinib zu behandeln. Nun wissen Sie, dass die Behandlungsdauer nicht klar vorgeschrieben ist. Das heißt, je nachdem, wie die Meinung zur Behandlungsdauer eines Patienten ist, kann die unterschiedlich ausfallen. Wir bei uns in der Fachgesellschaft beraten die Patienten dahin gehend, dass wir sagen, man sollte etwa zwei Jahre behandeln und dann einen Auslassversuch machen, und in einem Auslassversuch gibt es zwei Szenarien:

Ein Szenario ist, der Tumor bleibt zum Beispiel in einer partiellen Response weiter liegen und rührt sich nicht, oder ein Szenario kann sein, dass der Tumor wieder anfängt zu wachsen. Dann besteht die Option, die Therapie neu zu starten, weil sich diese Tumoren genetisch nicht verändern. Ein Malignisierungspotenzial ist nicht vorhanden, und auch eine Resistenzentwicklung ist bisher bei den niedriggradigen Gliomen nicht beschrieben. Viele dieser Tumoren können ein zweites Mal mit derselben Therapie behandelt werden. Das ist durchaus möglich.

Es gibt auch weitere Medikamente, die im Moment in der Entwicklung sind, die für BRAF-alterierte niedriggradige Gliome eine Zulassung haben. Zumindest in der FDA ist das Tovorafenib als Pan-Raf-Inhibitor. Das ist eine Option, das steht zur Verfügung und auch Carboplatin und Vincristin im Sinne des Arsenaliums der Zweit- und Drittlinientherapien. Wir haben auch noch eine Bestrahlung, wobei da die allgemeine internationale Meinung ist, diese, wenn es geht, nur als letzte Wiese sozusagen einzusetzen, weil die neurokognitiven Langzeitschäden, je nachdem, wie alt das Kind und wie groß das Zielvolumen ist, nicht unerheblich sind und auch das Zweitmalignom-Risiko, sodass der Stellenwert der Bestrahlung für das niedriggradige Gliom sehr weit nach hinten gerückt ist. Aber irgendwo in diesem Sammelsurium finden sich auch Carboplatin und Vincristin weiter, aber nicht mehr in der Erstlinie.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Witt. – Herr Professor Kramm.

**Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH):** Mit RANO und RAPNO sprechen Sie einen weiten Punkt an. Das „P“ steht für „pädiatrisch“ und ist dem geschuldet, dass wir als Kinderärzte und Kinderonkologen immer anführen, dass Kinder keine kleinen Erwachsenen sind. Die Tumoren, gerade die Gliome, sind bei Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen total

unterschiedlich, was das Molekulare und zum Teil auch die Behandlung angeht. Da spielte das „P“, um extra pädiatrische Kriterien zu definieren, eine große Rolle. Meines Wissens – Olaf, bitte korrigiere mich – hat sich das noch nicht durchgesetzt. Wir in Europa haben eigene Kriterien unserer internationalen oder europäischen Kinderonkologischen Fachgesellschaft, die bei uns im täglichen Leben zur Anwendung kommen. Aber wenn bei einer internationalen Studie jedes Zentrum seine eigenen Kriterien anwendet, dann leidet die Vergleichbarkeit, und da sind die RANO-Kriterien der größte gemeinsame Nenner, den man bei der Beurteilung der MRTs anlegen konnte. Bei den Erwachsenen-Kollegen haben die sich durchgesetzt, während die RAPNO-Kriterien meines Wissens bisher zumindest Europa nicht regelmäßig Anwendung finden.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kramm. – Herr Professor Witt.

**Herr Prof. Dr. Witt (GPOH):** Eine ähnliche Antwort auch von meiner Seite. In Bezug auf Dabrafenib und Trametinib und die G2201-Studie bei den niedriggradigen Gliomen muss man sagen, dass RAPNO zu dem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung stand, als die Studie gestartet ist, sondern das ist eine Konsensusfindung, die im Grunde erst danach stattgefunden hat und dann publiziert worden ist. Es gibt aber einige Untersuchungen, und die finden sich auch in der G-BA-Stellungnahme richtig zitiert, die Kinder mit niedriggradigen Gliomen und einer zielgerichteten Therapie, einer anderen BRAF-gerichteten Therapie verglichen haben. Wie unterscheiden sich RANO, RAPNO und auch Messverfahren, die wir in Europa verwenden? Da gibt es letzten Endes keine großen Unterschiede in den Response-Raten. Das ist schon sehr vergleichbar.

Der wichtige Unterschied, der in der G2201-Studie berücksichtigt wurde, ist, dass bei RANO klassischerweise die T1- und Kontrastmittelaufnahme bewertet wird. Beim niedriggradigen Gliom wissen wir – Und die kommen aus der hochgradigen Gliom-Ecke, weil eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme immer ein Hinweis für Tumoraktivität, Malignisierung usw. ist. Diese Korrelation gibt es beim niedriggradigen Gliom nicht. Das heißt, der Tumor nimmt spontan Kontrastmittel auf und verliert es im Verlauf auch wieder, ohne dass therapeutisch irgendetwas gemacht wird. Insofern hat sich im klinischen Alltag die Kontrastmittelaufnahme in der T1-Wichtung als Parameter für eine Response-Beurteilung nicht etabliert. Das findet sich in den RAPNO-Kriterien wieder. Aber man muss sagen, in der G2201-Studie wurde das berücksichtigt. Es wurden für den primären Endpunkt T2-Flair Wichtungen genommen und nicht die Kontrastmittel-Wichtung herangezogen. Insofern entspricht das schon unserem klinischen Alltag, wie wir heute im MRT auch Patienten-Response beurteilen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Witt. – Der pharmazeutische Unternehmer hat sich zu Wort gemeldet.

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Von unserer Seite würde Frau Schober gern noch etwas zu dem Thema sagen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Schober.

**Frau Schober (Novartis):** Ich möchte an der Stelle einige dieser Punkte betonen und bestätigen, die Herr Professor Witt gerade genannt hat. Grundsätzlich ist es so, dass die RAPNO-Kriterien seit 2020 publiziert sind und zum Zeitpunkt der Planung und der Durchführung der G2201-Studie lagen diese Kriterien schlicht noch nicht vor. Wie in der Nutzenbewertung erwähnt wurde, gibt es eine Studie zur Tovorafenib bei Kindern mit pädiatrischem LGG, die aber zeigt, dass die Ergebnisse bei Anwendung von RAPNO und RANO vergleichbar sind. Es gibt eine weitere Studie mit Everolimus bei Kindern, die ebenfalls zu diesem Ergebnis kommt. Vor diesem Hintergrund ist zu sagen, dass die Verwendung der RANO-Kriterien in der G2201-Studie angemessen war.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe noch eine Wortmeldung von Frau Dr. Ludwig.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe eine letzte Frage, die ein wenig in die Richtung von Herrn Jantschaks erster Frage geht. In der Studie liegen beim LGG nur Daten für Dabrafenib und Trametinib für die erste Therapielinie vor, also nur für Patienten, die nicht vorbehandelt sind. Wenn ich das von den Klinikern richtig entnommen habe, ist das auch das, wo Sie das zukünftig hauptsächlich sehen. Da wäre an den pU die Frage, ob es Daten zu bereits vortherapierten Patienten beim LGG gibt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Dr. Ludwig. – Wer möchte von der Firma Novartis etwas dazu sagen?

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Die Frage würde Frau Schober gerne beantworten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Schober.

**Frau Schober (Novartis):** Vielen Dank für Ihre Frage, die ich an der Stelle gern beantworten möchte. In der einarmigen X2101-Studie, die vier unterschiedliche Teile hatte, in der es Dosisfindungsaspekte und eine breitere Patientenpopulation gab und die nicht auf rein pädiatrische Gliome eingeschränkt war, wurden vorbehandelte Patienten untersucht. Insgesamt zeigen die Ergebnisse in dieser Studie, dass in einer höheren Therapielinie, also bei vorbehandelten Patienten, mit Dabrafenib und Trametinib eine effiziente Kontrolle der Erkrankung, dauerhaft stabile Ansprechraten und ein sehr gutes medianes, progressionsfreies Überleben von circa drei Jahren erreicht werden können. Auch die Nutzenrate ist insgesamt sehr gut. Nahezu alle Patienten profitieren von der Behandlung. Für die Nutzenbewertung sehen wir aufgrund der sehr kleinen Fallzahl aber keine Relevanz dieser Studie. Insgesamt handelt es sich um 36 Patienten. Es liegt kein randomisierter Vergleich vor, und Dabrafenib und Trametinib werden in höheren Therapielinien eingesetzt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. Wir haben das auch sehr ausführlich erörtert. Dafür noch einmal vielen Dank. Dann hat jetzt der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung aus seiner Sicht zusammenzufassen. Bitte schön.

**Frau Gartner-Freyer (Novartis):** Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Diskussion. Wir haben viel über Dabrafenib mit dem Handelsnamen Finlee zusammen mit Trametinib mit dem Handelsnamen Spexotras gesprochen, und ich möchte, noch einmal betonen, dass ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer sicheren und wirksamen Therapie bei pädiatrischen Patienten mit LGG und HGG besteht, und genau dieser Bedarf kann durch Finlee-Spexotras bei Patienten mit einer bestehenden BRAF-V600E-Mutation gedeckt werden. Zudem stellt Finlee-Spexotras eine verträglichere Therapieoption im Vergleich zur herkömmlichen Standardtherapie dar. Finlee-Spexotras weist zudem ein verbessertes Tumoransprechen, eine Senkung des Progressionsrisikos und eine gute Verträglichkeit auf. Ich hoffe, dass wir heute deutlich machen konnten, warum wir die Ergebnisse der pivotalen Studie für relevant für die Bewertung halten und einen beträchtlichen Zusatznutzen für Finlee-Spexotras in den zugelassenen Anwendungsgebieten HGG und LGG bei pädiatrischen Patienten sehen. – Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. Meine sehr geehrten Damen und Herren, vielen Dank für die intensive Erörterung heute. Wir werden das, was vorgetragen wurde, im Unterausschuss diskutieren und zu bewerten haben und haben dafür heute in der Anhörung eine gute Grundlage bekommen. Ich bedanke mich noch einmal, schließe hiermit die Anhörung und wünsche Ihnen einen schönen Tag und eine gute Woche.

Schluss der Anhörung: 11:41 Uhr