

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dabrafenib (Finlee®)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 3 B**

*Kombination mit Trametinib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 25.04.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	54
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	78
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	80
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Diagnosen hochgradig maligner Gliome (HGG) nach der WHO-Klassifikation der Tumore des ZNS 2016.....	14
Tabelle 3-2: Zahl der in Deutschland lebenden 0- bis 14-Jährigen im Zeitraum von 2018 bis 2022 .....	22
Tabelle 3-3: Internationale Inzidenzraten des pHGG .....	22
Tabelle 3-4: Überlebensraten von Patienten mit pHGG .....	24
Tabelle 3-5: Berechnung der Prävalenz im Verlauf der Zeit .....	26
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des pHGG in Deutschland.....	27
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	41
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-12: Dosierungsschema für Dabrafenib gemäß Fachinformation .....	44
Tabelle 3-13: Dosierungsschema für Trametinib gemäß Fachinformation .....	45
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	49
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	50
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	51
Tabelle 3-19: Dosierungsschema nach Körpergewicht.....	55
Tabelle 3-20: Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der Nebenwirkungen (ausgenommen Pyrexie).....	56
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionsstufen bei Nebenwirkungen.....	57
Tabelle 3-22: Nebenwirkungen, über die in der integrierten pädiatrischen Sicherheitspopulation unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet wurde (n = 171).....	67

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten..... 77

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 80

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 3-1: Altersverteilung des pHGG bei Erstdiagnose [7]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 10 Jahren (Spanne: 0,1 – 18 Jahre).....	13
---	----

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	Anaplastisches Astrozytom
ALT	Alanin-Aminotransferase
AO	Anaplastisches Oligodendrogliom
APC	Adenomatöse Polyposis coli
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BRAF-V600E-Mutation	Mutation im BRAF-Gen, bei der Valin durch Glutaminsäure an Aminosäure 600 ersetzt wird
CD	Cyclodextrin
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIPG	Diffus intrinsisches Pongliom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EU	Europäische Union
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GB	Glioblastom
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HGG	High Grade Glioma (hochgradig malignes Gliom)
HIT-HGG	Hirntumor-Studie für hochgradige Gliome bei Patienten im Kindes- und Jugendalter
IDH	Isocitratdehydrogenase
ILK	Interstitielle Lungenkrankheit

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IU	International Unit
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LGG	Low Grade Glioma (niedriggradig malignes Gliom)
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Non-small-cell lung cancer (nicht-kleinzellige Lungenkarzinom)
NF1	Neurofibromin 1
NOS	Not Otherwise Specified
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OS	Overall-Survival (Gesamtüberleben)
PDGF	Platelet-derived growth factor (Thrombozyten-Wachstumsfaktor)
PFS	Progression-Free-Survival (progressionsfreies Überleben)
pHGG	Pediatric High Grade Glioma (pädiatrisches hochgradig malignes Gliom)
pLGG	Pediatric Low Grade Glioma (pädiatrisches niedriggradig malignes Gliom)
PXA	Pleomorphes Xanthoastrozytom
RPED	Ablösung des Netzhautpigmentepithels
RT	Radiotherapie
RVO	Netzhautvenenverschluss
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Entsprechend der Zulassungsindikation ist Dabrafenib in Kombination mit Trametinib indiziert für die Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit hochgradig malignem Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben [1, 2].

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Finlee den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten [3, 4]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht übersteigt. Für Finlee® in Kombination mit Spexotras ist aus diesem Grund keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

In der Zulassungsstudie CDRB436G2201 wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600E-mutierten hochgradigen Gliomen, die mindestens eine vorherige Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben, evaluiert [5, 6].

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat nicht stattgefunden. Da es sich bei Finlee und Spexotras um Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist deshalb nicht zu bestimmen [7].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend (siehe oben).

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben entstammen der Fachinformation für Finlee und Spexotras [1, 2], der Kennzeichnung von Finlee und Spexotras als Orphan Drug durch die Europäische Kommission [3, 4], der Verfahrensordnung des G-BA [7] sowie den Unterlagen zur Zulassungsstudie CDRB436G2201 [5, 6].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Finlee® 10 mg. Stand: November 2023.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Spexotras® 0,05 mg/ml. Stand: Januar 2024.
3. European Commission. Commission Implementing Decision of 15.11.2023 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Finlee - dabrafenib", an orphan medicinal product for human use. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160824/dec\\_160824\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160824/dec_160824_en.pdf) (abgerufen am: 09.02.2024).
4. European Commission. Commission Implementing Decision of 05.01.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Spexotras - trametinib", an orphan medicinal product for human use. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240105161259/dec\\_161259\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240105161259/dec_161259_en.pdf) (abgerufen am: 09.02.2024).
5. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201. Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Final report Version 1.0. Datenschnitt: 28.04.2023. Stand: 28.09.2023. Vertraulich.
6. Novartis Pharma GmbH. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201. Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Protocol version 5. Stand: 12.12.2019. Vertraulich.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1 zum 5. Kapitel - Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 03.08.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03\\_An12\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf) (abgerufen am: 05.08.2022).

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) treten allgemein selten auf, sind aber die häufigste Ursache krebsbezogener Morbidität und Mortalität bei Kindern und Jugendlichen. Eine sehr heterogene Gruppe von ZNS-Tumoren stellen die Gliome dar, die etwa 47 % aller pädiatrischen Hirntumoren ausmachen. Gliome leiten sich von Gliazellen ab. Funktional lassen sich Gliazellen des ZNS in Astroglia, Oligodendroglia, Mikroglia und Ependym unterteilen. Gliazellen bilden das Stützgewebe des Nervensystems, sorgen für die gegenseitige elektrische Isolation der Nervenzellen und sind maßgeblich am Stoff- und Flüssigkeitstransport beteiligt [1].

Gliome werden von der Weltgesundheitsorganisation auf Grundlage ihrer Morphologie und histologischen Merkmale in vier Grade eingeteilt, wobei die Grade I und II als niedriggradig maligne Gliome (LGG) und die Grade III und IV als hochgradig maligne Gliome (HGG) gelten [2]. Diese Einteilung spiegelt den Malignitätsgrad wider, üblicherweise besitzen Grad I-Tumoren die niedrigste und Grad IV-Tumoren die höchste Malignität. Pädiatrische HGG (pHGG) sind selten und repräsentieren einen Anteil von 15 bis 20% der pädiatrischen ZNS-Tumoren [3]. Generell können pHGG in allen Altersgruppen vorkommen [4], Kinder vor dem dritten Lebensjahr sind jedoch eher selten betroffen. Der Altersmedian bei Erstdiagnose liegt bei zwischen 10 und 11 Jahren (Abbildung 3-1) [5-7]. Das Geschlechtsverhältnis der Kinder und Jugendlichen mit pHGG ist relativ ausgeglichen, wobei Jungen etwas häufiger erkranken als Mädchen [3, 6-9].

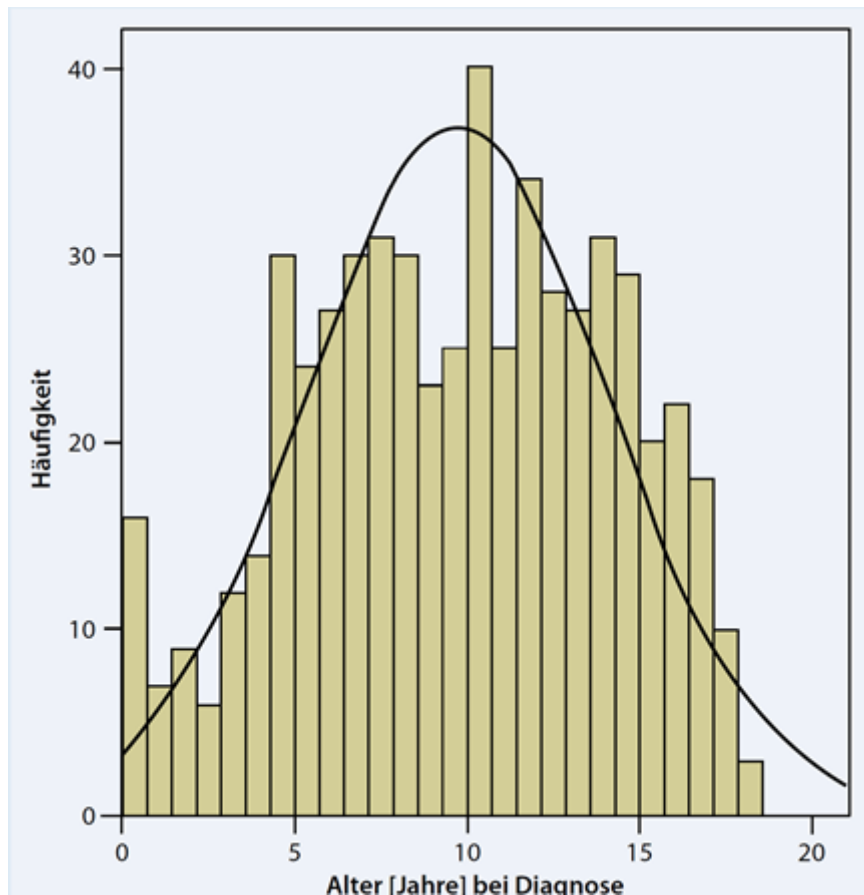


Abbildung 3-1: Altersverteilung des pHGG bei Erstdiagnose [7]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 10 Jahren (Spanne: 0,1 – 18 Jahre).

### 3.2.1.1 Klassifikation hochgradiger Tumoren

Die Klassifikation der pädiatrischen ZNS-Tumore richtet sich nach der WHO-Klassifikation der Tumore des ZNS [2, 10]<sup>1</sup>. Neben dem histologischen Erscheinungsbild des Tumors basiert die WHO-Klassifikation von Gliomen auf Genmutationen, die an der Tumorentwicklung beteiligt sind, der Ursprungszelle und dem Grad der Malignität. In Tabelle 3-1 sind die verschiedenen Tumorentitäten des HGG nach der WHO-Klassifikation der Tumore des ZNS 2016 zusammengefasst.

---

<sup>1</sup> Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems liegt aktuell in der 5. Auflage aus dem Jahr 2021 vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Tumordiagnosen aus der 4. Auflage aus dem Jahr 2016 verwendet, da es sich bei dieser Auflage um die aktuelle WHO-Klassifikation der Tumoren zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Zulassungsstudie CDRB436G2201 handelte.

Tabelle 3-1: Diagnosen hochgradig maligner Gliome (HGG) nach der WHO-Klassifikation der Tumore des ZNS 2016

Diagnose	ZNS-WHO-Grad (2016)
<i>Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren</i>	
Anaplastisches Astrozytom, IDH-mutiert	III
Anaplastisches Astrozytom, IDH Wildtyp	III
Anaplastisches Astrozytom, NOS <sup>a</sup>	III
Glioblastom, IDH Wildtyp	IV
Riesenzellglioblastom	IV
Gliosarkom	IV
Epitheloides Glioblastom	IV
Glioblastom, IDH-mutant	IV
Glioblastom, NOS <sup>a</sup>	IV
Diffuses Mittelliniengliom, H3-K27M mutiert <sup>b</sup>	IV
Anaplastisches Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q kodeletiert	III
Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS <sup>a</sup>	III
Anaplastisches Oligoastrozytom, NOS <sup>a</sup>	III
<i>Andere astrozytäre Tumoren</i>	
Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom	III
<i>Neuronale und gemischt neuronal-gliale Tumoren</i>	
Anaplastisches Gangliogliom	III
<sup>a</sup> Gliome, die nicht auf die jeweils diagnostisch erforderlichen molekularen Marker getestet wurden oder bei denen die Tests kein Ergebnis ergaben, werden in die Kategorie Not otherwise specified (NOS) eingeordnet. Die Diagnose basiert allein auf histologischen Merkmalen. <sup>b</sup> Unter dieser Diagnose wird seit Erscheinen der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 auch das diffuse intrinsische Pongliom (DIPG) geführt. Abkürzungen: DIPG, diffuses intrinsisches Pongliom; IDH, Isocitratdehydrogenase; NOS, <i>not otherwise specified</i>	

### 3.2.1.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Die Ätiologie und molekulare Pathogenese des pHGG ist weitestgehend unbekannt [11]. Wesentliche prädispositionelle Faktoren für das pHGG stellen eine vorherige Schädelbestrahlung sowie seltener eine Chemotherapie mit Antimetaboliten dar [7]. Zusätzlich sind verschiedene genetische Syndrome mit Prädisposition für HGG bekannt, dazu gehören Li-Fraumeni-Syndrom, Neurofibromatose 1 (NF1), Turcot-Syndrom oder HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*; „Lynch-Syndrom“) [3, 7, 9, 12]. HGG können primär (*de novo*) als auch sekundär aus Gliomen eines niedrigeren Malignitätsgrades entstehen. Im Gegensatz zum LGG bei Erwachsenen, das beinahe immer in ein sekundäres HGG übergeht,

kommt es beim pLGG von Kindern und Jugendlichen jedoch eher selten zu einer malignen Transformation [13, 14].

### 3.2.1.3 Molekulare Veränderungen

Eine Reihe von Signalwegen, genetischen Treibermutationen und epigenetischen Modifikationen wurden beim HGG identifiziert. Diese sind zum Teil spezifisch für bestimmte anatomische Tumorlokalisationen bzw. -entitäten sowie Altersgruppen, und können den Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflussen [2, 15]. Typisch für das pHGG sind somatische Histonmutationen wie K27M und G34R/V Mutationen in den für Histon H3.3- und H3.1 kodierenden Genen, die zusammen für fast die Hälfte aller pHGG verantwortlich sind [16-18]. Veränderungen des Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor A [14] und des Enzyms Isocitrat-Dehydrogenase 1/2 (IDH 1/2) [18] sind ebenfalls mit dem pHGG assoziiert.

Schätzungsweise 5 bis 10 % der Kinder und Jugendlichen mit einem HGG tragen die BRAF-V600E-Mutation [19-21]. Eine Publikation von Mackay et al. [22] weist darauf hin, dass pHGG mit BRAF-Mutation mit einer besseren Prognose assoziiert sein könnten. Angesichts der limitierten Datenlage kann jedoch noch keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich der Auswirkung der BRAF-V600E-Mutation auf den Krankheitsverlauf beim pHGG gezogen werden.

### 3.2.1.4 Klinik

Die klinische Präsentation des pHGG ist äußerst variabel und hängt in erster Linie von der Tumorlokalisation, der Funktion der betroffenen Hirnareale sowie dem Patientenalter ab. Oftmals zeigen sich die ersten Symptome eher unspezifisch, wodurch eine Latenzzeit von mehreren Monaten bis zur Diagnosestellung vergehen kann [3]. Gerade bei sehr jungen Kindern verzögert sich das Auftreten von Symptomen, da der Schädel von Säuglingen elastisch und dehnbar ist, sodass das Tumorstadium deutlich fortschreiten kann, bevor erste Krankheitszeichen auftreten [23]. Die Initialsymptomatik des HGG zeichnet sich in der Regel durch die Beschwerden einer akuten Hirndrucksteigerung aus [3, 7]. Der akute Hirndruck ist oftmals auf das infiltrative Tumorstadium mit einem ausgeprägtem Begleitödem zurückzuführen. Eher selten ist ein durch die Tumorkompression verursachter Verschlusshydrozephalus Ursache der Hirndrucksteigerung [3].

Bei Kindern und Jugendlichen im schulpflichtigen Alter werden als erste Zeichen eines erhöhten Schädelinnendrucks häufig ein Leistungsknick, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen, Wesensveränderungen und zeitweiliges Auftreten von Kopfschmerzen beobachtet. Im weiteren Verlauf kommen morgendliche Kopfschmerzen, hormonelle Störungen bzw. ein verzögerter Beginn der Pubertät, Wachstumsstörungen, Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsverlust und zunehmende Müdigkeit bis zur Lethargie hinzu [3].

HGG im Bereich des Groß- oder Zwischenhirns und der Sehbahn können neurologische Ausfälle verursachen. Dazu gehören fokale oder generalisierte Krampfanfälle, Aphasie, Hemiparese, Gang- und Sehstörungen, Vertigo, sowie Emesis. Psychologische Symptome wie



kognitive Beeinträchtigungen, Persönlichkeitsveränderungen, Depressionen, Angstzustände und Gedächtnisstörungen können ebenfalls auftreten [3].

HGG, die vom Hirnstamm oder vom Kleinhirn ausgehen, sind mit Gleichgewichtsstörungen, Gangstörungen, Unsicherheiten beim Springen und Treppensteigen, zunehmender Ungeschicklichkeit, einer sich verschlechternden Handschrift, Störungen von Bewegungsabläufen und Gefühlsempfindungen, Sehstörungen wie Schielen, Doppelbilder, Augenzittern, Ausfall von Hirnnervenfunktionen, häufigem und heftigem Erbrechen oder einem Hydrozephalus assoziiert [3].

### **3.2.1.5 Therapie beim pHGG**

Der Großteil der in Deutschland diagnostizierten wird pHGG wird derzeit in Therapieoptimierungsstudien betreut [3]. Ein definierter Therapiestandard bzw. nationale Leitlinien für Kinder und Jugendliche mit HGG existieren aktuell nicht.

#### **Aktuelle Therapieempfehlungen nach HIT-SKK Protokoll für Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren**

Für Patienten im Alter unter drei Jahren gibt es Empfehlungen, dass sie analog zu den Behandlungsprotokollen der HIT-SKK-Studien behandelt werden sollten [3]. Nach der größtmöglichen Tumorentfernung ist hier nach einem Zeitraum von zwei bis vier Wochen postoperativ eine Chemotherapie, unter anderem mit Cisplatin, Methotrexat, Vincristin, Cyclophosphamid und Carboplatin, geplant [24]. Eine Strahlentherapie wird üblicherweise nicht bei Kindern, die jünger als drei Jahre sind, durchgeführt [9].

#### **Aktuelle Therapieempfehlungen nach HIT-HGG 2007 (2007-2016) und HIT-HGG 2013 (ab 2018) für Kinder und Jugendliche ab drei Jahren mit hochgradig malignem Gliom**

Seit Juli 2018 können Patienten, die im Alter von 3 bis 17 Jahren erstmalig an einem pHGG (Grad-IV-Gliome, anaplastisches Astrozytom Grad III, Pongliom oder einer Gliomatosis cerebri) erkranken, im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie HIT-HGG 2013 behandelt werden. Die HIT-HGG 2013 ist die Nachfolgestudie der langjährigen HIT-HGG 2007-Studie, die seit Ende 2016 geschlossen ist und derzeit ausgewertet wird [3].

Die derzeitige Standardtherapie von Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren ist seit der Studie HIT-HGG-2007 eine Kombination aus Operation, einer Induktionstherapie aus simultaner Strahlen-/Chemotherapie und einer Erhaltungstherapie mit dem oralen Chemotherapeutikum Temozolomid [25].

Der erste Schritt bei der Behandlung eines pHGG ist die möglichst radikale beziehungsweise maximal mögliche Tumoresektion, die maßgeblich durch die Lage des Tumors beeinflusst wird. Je radikaler die Tumorentfernung, umso besser ist die Prognose des Patienten [3, 26-29]. Hirnstammgliome und Gliomatosis cerebri gelten aufgrund ihrer zentralen Lage beziehungsweise ihres Wachstumsverhaltens als inoperabel.

Im Anschluss an die Operation oder, wenn der Tumor nicht operabel ist an Stelle der Operation, erfolgen eine Strahlentherapie und Chemotherapie. Die Therapie besteht aus zwei großen Behandlungsabschnitten: der Induktions- und der Konsolidierungsphase [3]. Die Induktionstherapie beginnt etwa zwei bis vier Wochen nach einer Operation beziehungsweise einer bildgebenden Diagnose und dauert etwa sechs bis sieben Wochen. Wesentliches Element ist die simultane Strahlen- und Chemotherapie [3]. Vier Wochen nach Beendigung der simultanen Strahlen-/Chemotherapie beginnt die Erhaltungsphase, bestehend aus zwölf Zyklen (im Abstand von jeweils 28 Tagen) mit 150 bis 200 mg/m<sup>2</sup>/d Temozolomid oral über jeweils fünf Tage. Im Rahmen der aktuell laufenden Studie HIT-HGG 2013 wird zusätzlich zur Temozolomid-Therapie die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Valproat untersucht [3]. Der Behandlungserfolg wird durch regelmäßige MRT-Kontrollen überprüft [3].

### **Therapie von pHGG-Rezidiven**

Für die Rezidivsituation oder bei einem Krankheitsprogress sind die therapeutischen Optionen stark limitiert. Ein erneuter Einsatz operativer Verfahren, eine intensivierete Chemotherapie, oder eine erneute Bestrahlung kann, unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsspektrums, angeboten werden [3, 30]. Gegebenenfalls kann auch ein experimenteller Behandlungsansatz, beispielsweise Immuntherapien, einschließlich Impfstoffe [31], oder die Tumortheraiefeld-Therapie [32] erwogen werden.

Aufgrund der schlechten Prognose, der hohen Krankheitslast und den therapiebegleitenden Nebenwirkungen ist der Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem rezidivierenden oder progredienten HGG. Aus diesem Grund stehen bei der Behandlung von Patienten mit einem pHGG-Rezidiv oder -Progress supportive bzw. palliative Maßnahmen häufig im Vordergrund.

### **Supportive Maßnahmen**

Supportive Maßnahmen sind entscheidend für den Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einem pHGG und sollten frühzeitig in das Therapiekonzept integriert werden. Bei Diagnose des pHGG weist die Mehrzahl der Betroffenen bereits Symptome eines erhöhten Hirndrucks auf. Liegt der Hirndrucksteigerung ein interstitielles Ödem zugrunde, können Kortikosteroide wie Dexamethason eingesetzt werden. Behindert der Tumor den Liquorabfluss besteht das Risiko eines Hydrocephalus. In diesen Fällen kann eine temporäre externe Ventrikeldrainage, eine dauerhafte Shunt-Implantation oder eine Ventrikulostomie notwendig sein, um den erhöhten Schädelinnendruck zu senken [3]. Bei symptomatischer Epilepsie ist primär die Gabe von Antikonvulsiva indiziert [3, 33]. Weitere neurologische Symptome wie Paresen der Extremitäten oder Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen werden ergänzend durch gezielte Physiotherapie behandelt [3]. Eine logopädische Behandlung kann mögliche Sprachstörungen verbessern. Bei Augensymptomen wie Schielen oder Doppelbildern kann bereits eine „Augenklappe“ Linderung verschaffen, in einigen Fällen ist jedoch eine Augenmuskuloperation indiziert. Bestehen Hormonstörungen können diese bei Bedarf medikamentös behandelt werden [3].

### 3.2.1.6 Definition der Zielpopulation

Gemäß Zulassungsindikation ist Dabrafenib in Kombination mit Trametinib angezeigt für die Behandlung pädiatrischer 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 [34, 35]. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten ab 3 Jahre eine Chemo- und Strahlentherapie erhalten haben, während Patienten unter 3 Jahre ausschließlich mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### 3.2.2.1 Therapieoptionen und ungedeckter therapeutischer Bedarf

##### Krankheitslast

Kinder und Jugendlichen mit einem HGG leiden unter einer enormen Krankheitslast, hervorgerufen durch die akuten physischen und psychischen Beschwerden der Tumorerkrankung und Belastungen der Therapie [3, 36]. Zu den physischen Herausforderungen der Erkrankung gehören Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, epileptische Anfälle, motorische Beeinträchtigungen und neurologische Defizite. Aufgrund des schnellen Tumorwachstums entwickeln sich die Symptome im Laufe von wenigen Wochen oder Monaten [3]. Die Symptome können zu erheblichen Einschränkungen im täglichen Leben führen und die Lebensqualität der jungen Patienten stark beeinträchtigen. Darüber hinaus können die Behandlungsmethoden für pHGG, wie Operationen, Bestrahlung und Chemotherapie, erhebliche Nebenwirkungen haben. Diese können von Müdigkeit und Schwäche bis hin zu Langzeitschäden des Gehirns und des Nervensystems reichen [3, 37]. Überlebende eines pHGG leiden häufig unter den Spätfolgen einer Strahlen-/Chemotherapie. Zu den Spätfolgen gehören leichte behandelbare Einschränkungen bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen unterschiedlicher Organsysteme [3, 7, 38]. Die psychosozialen Auswirkungen eines pHGG sind ebenfalls bedeutend. Betroffene Kinder und Jugendliche können Angstzustände, Depressionen, Schlafstörungen, Verhaltensänderungen und Probleme bei der Bewältigung der Krankheit und ihrer Folgen erfahren [3].

##### Therapieoptionen

Insgesamt sind die therapeutischen Optionen beim pHGG limitiert. Die Entwicklung wirksamer Therapien ist aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Erkrankung, des invasiven Tumorwachstums sowie der schnellen Krankheitsprogression schwierig. Sowohl national als auch international haben sich für das HGG bei Kindern und Jugendlichen über 3 Jahren

Therapieansätze, die auf einer Tumorresektion, sofern möglich, und einer sich daran anschließenden kombinierten Strahlen-/Chemotherapie mit Temozolomid sowie einer Erhaltungstherapie mit Temozolomid basieren, durchgesetzt [25]. Klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Temozolomid bei Kindern unter 3 Jahren liegen bislang nicht vor [39, 40]. Eine Strahlentherapie kommt für diese sensible Patientengruppe nicht in Frage. Deshalb wird bei der Behandlung des HGG bei Kindern unter 3 Jahren auf systemische Chemotherapien mit Cisplatin, Methotrexat, Vincristin, Cyclophosphamid und/oder Carboplatin zurückgegriffen.

Für die Rezidivsituation oder bei einem Nichtansprechen auf die Erstlinientherapie liegen für das pHGG keine definierten Standards vor. Eine erneute Behandlung kann zwar erwogen werden, die Intensität der Therapie wird aber angesichts der geringen Überlebenschancen der Patienten sehr sorgsam bedacht. In der Zweitliniensituation werden, neben dem erneuten Einsatz operativer Verfahren, eine intensiviertere Chemotherapie mit Temozolomid bzw. Trofosamid oder Etoposid, oder eine erneute Bestrahlung angeboten [3, 30]. Eine wiederholte Chemo- und/oder Strahlentherapie, sowie eine Hirntumoroperation bedeutet allerdings auch eine erneute akute körperliche und psychische Belastung der erkrankten Kinder und Jugendlichen [3, 37, 39]. Gegebenenfalls kann ein Therapieversuch mit einer experimentellen Therapie, im Rahmen einer klinischen Studie, oder im *Off label use* unternommen werden. Derzeit wird der Einsatz von Immuntherapien, einschließlich Impfstofftherapien [31] oder die Verwendung von Tumortherapiefeldern (*Tumor Treating Fields*, TTF) zur Behandlung bestimmter HGG-Entitäten erprobt [32]. Insgesamt ist der Behandlungserfolg einer Rezidivtherapie beim pHGG sehr unsicher. Unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsspektrums der zur Verfügung stehenden Therapien mit der jeweils resultierenden Einschränkung der Lebensqualität für den einzelnen Patienten, stehen meist palliative Therapieziele bzw. eine bestmögliche Supportivtherapie bei der Behandlung von pHGG-Rezidiven im Vordergrund.

### **Prognose des pHGG**

Die Prognose von Kindern und Jugendlichen mit einem HGG ist außerordentlich ungünstig. Aufgrund der bisher zur Verfügung stehenden unzureichenden Therapieansätze und dem aggressiven Krankheitsverlauf beträgt das mediane Gesamtüberleben nach Diagnose in Abhängigkeit vom Patientenalter und dem HGG-Subtyp lediglich zwischen 5,6 Monaten und 27,6 Monaten [6, 27, 28, 41-47]. Für pHGG in chirurgisch unzugänglichen Hirnregionen wie dem Hirnstamm ist die Prognose besonders schlecht. So liegt das mediane Überleben beim pädiatrischen DIPG lediglich bei bis zu 15 Monaten [41, 42, 48-52]. Mehr als 80 % der Kinder und Jugendlichen mit HGG erleiden ein Rezidiv, häufig innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung [6, 27, 28, 41-46]. Die Progression der Erkrankung geht mit zunehmender Morbidität und Mortalität für die jungen Patienten einher [3] und bedeutet in den meisten Fällen den Übergang in das palliative Setting.

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und ihrer Therapie für die betroffenen Kinder und Jugendlichen resultiert, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung, besteht insgesamt ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer wirksamen

und sicheren Therapie zur Behandlung Patienten mit einem pHGG, welche die Lebensqualität der jungen Patienten nicht einschränkt.

### **3.2.2.2 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib**

Etwa 5 bis 10 % aller Patienten weisen ein pHGG mit einer BRAF-V600E-Mutation auf [16, 21]. Bei der BRAF-V600E-Mutation handelt sich um eine Punktmutation, die an Position 600 der Proteinkette zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Glutaminsäure führt. Die BRAF-V600E-Mutation bewirkt eine konstitutionelle Aktivierung des MAPK-Signalwegs [20], die über die Phosphorylierung von MEK zu einer unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum führt [53, 54].

Dabrafenib und Trametinib sind Inhibitoren des MAPK-Signalwegs. Der RAF-Inhibitor Dabrafenib hemmt RAF-Monomere wie BRAF-V600E und inhibiert somit die ERK-Signalübertragung [34]. Trametinib ist ein reversibler und hochselektiver allosterischer Inhibitor von MEK1 und MEK2 [35]. Da sowohl Dabrafenib als auch Trametinib den MAPK-Signalweg inhibieren, jedoch unterschiedliche Angriffspunkte haben, kann die Kombination beider Arzneimittel die Blockade des Signalwegs verstärken, die antiproliferative Wirkung verbessern und somit einen effektiven Therapieansatz darstellen. Die duale Blockade des MAPK-Signalwegs mit Dabrafenib und Trametinib hat sich bereits bei BRAF-V600E-mutierten Tumorentitäten wie dem Melanom, NSCLC und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom als wirksam und sicher erwiesen [55-58]. Mit Einführung der Dabrafenib-Trametinib-Kombination steht pädiatrischen Patienten mit einem BRAF-V600E-mutiertem HGG nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung [59]. Der Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei der Therapie von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem pHGG mit BRAF-V600E-Mutation ergibt sich aus der klinisch relevanten Gesamtansprechrates von 56,1 % [39,7; 71,5] in einer Patientenpopulation, für die ein hoher medizinischer Bedarf besteht, Therapiealternativen fehlen und eine Spontanremission ausgeschlossen werden kann [52, 59-63].

Dementsprechend erfolgte die Zulassung für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur Behandlung pädiatrischer 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 [34].

Dabrafenib und Trametinib sind unter anderen Handelsnamen bereits zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom, für die adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600E-Mutation nach vollständiger Resektion, sowie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer; NSCLC), und haben sich in diesem Zusammenhang bereits im deutschen Versorgungskontext bewährt [34, 35]. Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib wird somit entscheidend dazu beitragen, den therapeutischen

Bedarf zur Behandlung dieser schweren Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen zu decken.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Das pHGG ist eine seltene Erkrankung nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden [64]. Dies spiegelt sich in der sehr limitierten Verfügbarkeit epidemiologischer Daten wider, insbesondere, wenn man sich auf das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland beschränkt. In einer im Rahmen der Dossiererstellung durchgeführten Literaturrecherche konnten keine Publikationen identifiziert werden, aus denen sich verlässliche Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in Deutschland ableiten lassen.

Aufgrund dessen wurde die Zahl der in Deutschland lebenden Kindern und Jugendlichen mit HHG mittels zweier Schritte geschätzt, um sie so auf einen plausiblen Bereich einzugrenzen. Die Schätzung basiert dabei auf:

- Schätzung der altersadjustierten Inzidenz des pHGG aufgrund nationaler Expertenmeinungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Berechnung der Prävalenz anhand der geschätzten Inzidenz und publizierten, internationalen Angaben zur ursachenspezifischen Mortalität für das pHGG

#### 3.2.3.1 Inzidenz des pHGG in Deutschland

Zur Inzidenz des pHGG in Deutschland liegt lediglich eine Patienteninformation der GPOH mit Angaben zu Patientenzahlen vor [3]. Demnach erkranken in Deutschland pro Jahr etwa **60 bis 80 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren** neu an einem HGG [3]. In der zur Verfügung stehenden Literatur ist jedoch weder die Primärquelle bzw. die Methodik der Erhebung noch der Erhebungszeitraum, auf den sich die dort gemachten Angaben zur Zahl an Neuerkrankungen bezieht, eindeutig nachvollziehbar.

Da keine Angaben zum Erhebungszeitraum der Zahl an Neuerkrankungen vorliegen, wird die Anzahl der in Deutschland lebenden 0 bis 14-Jährigen aus den Jahren 2017 bis 2022 gemittelt

(siehe Tabelle 3-2) und eine Bevölkerungszahl von 11.387.714 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahre für die Berechnung der Inzidenz zugrunde gelegt. Hieraus ergibt sich eine Inzidenz von **0,5 bis 0,7 pro 100.000 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahre**. Da für Patienten  $\geq 15$  bis  $< 18$  Jahre keine Zahlen vorliegen, werden die Inzidenzen auch auf diese Altersgruppe übertragen. Aufgrund des medianen Erkrankungsalters von 10 Jahren führt dies aber möglicherweise zu einer leichten Überschätzung der Inzidenz.

Tabelle 3-2: Zahl der in Deutschland lebenden 0- bis 14-Jährigen im Zeitraum von 2018 bis 2022

Stichtag	Anzahl der 0–14-Jährigen in Deutschland
31.12.2018	11.290.815
31.12.2019	11.391.259
31.12.2020	11.477.800
31.12.2021	11.606.935
31.12.2022	11.928.977
<b>Mittelwert</b>	<b>11.539.157</b>
Statistisches Bundesamt: Fortschreiben des Bevölkerungsstandes 2022 [65].	

Die Tabelle 3-3 zeigt die Datenlage zur Inzidenz des pHGG weltweit. Gut dokumentiert sind Daten zur Inzidenz des HGG im CBTRUS-Register der USA [47, 66, 67]. Die Inzidenz an Neuerkrankungen in der Altersgruppe der  $\leq 19$ -Jährigen beträgt 0,58 pro 100.000 Einwohner. Insgesamt variieren die Inzidenzraten in Abhängigkeit von der Tumorentität. Gliome des Hirnstamms, wie das DIPG, sowie das Glioblastom gehören mit Inzidenzraten von 0,18 bis 0,19 pro 100.000 Kinder und Jugendlicher zu den am häufigsten vorkommenden Entitäten [41, 42]. Vergleichsweise seltener treten das anaplastische Oligodendrogliom und das pleomorphe Xanthoastrozytom auf.

Die auf Grundlage der GPOH-Expertenmeinung geschätzte Zahl der jährlichen Neuerkrankungen liegt im Bereich der in der internationalen Fachliteratur angegebenen Inzidenz und stellt somit die verlässlichste Quelle zur Schätzung der Inzidenz in Deutschland dar. In Deutschland müssen alle Kinder und Jugendliche mit einem HGG in einem Zentrum für pädiatrisch-hämatologisch-onkologische Versorgung behandelt werden [68]. Die GPOH kooperiert mit den Behandlungszentren und erfasst Patientendaten in der deutschsprachigen HIT-HGG-Datenbank, weshalb davon auszugehen ist, dass die Zahl an Neuerkrankungen verlässlich dokumentiert ist.

Tabelle 3-3: Internationale Inzidenzraten des pHGG

Autor (Jahr)	Erhebungszeitraum / Land	Alter in Jahre	Tumortyp	Inzidenz pro 100.000
Price (2024) [47]	2018 – 2019 / USA	$\leq 14$	GB	0,15 <sup>a</sup>
			AA, DA	0,06 <sup>a</sup>

Autor (Jahr)	Erhebungszeitraum / Land	Alter in Jahre	Tumortyp	Inzidenz pro 100.000
			Astrozytom, IDH-mutiert	0,01 <sup>a</sup>
			Astrozytom, IDH-WT Grad III	0,02 <sup>a</sup>
			Astrozytom, IDH-WT Grad IV	0,07 <sup>a</sup>
			Diffuses Mittelliniengliom, H3 K27M-mutiert	0,14 <sup>a</sup>
			Hirnstamm-Gliom	0,38 <sup>a</sup>
Ostrom (2022) [66]	2014 – 2018 / USA	≤ 19	HGG	0,58 <sup>a</sup>
Ostrom (2021) [67]	2014 – 2018 / USA	≤ 19	AA	0,09 <sup>a</sup>
		≤ 19	GB	0,17 <sup>a</sup>
		≤ 19	AO	0,01 <sup>a</sup>
Stiller (2019) [69]	2001 – 2010 / Großbritannien	≤ 14	AA	0,09
			GB	0,14
			PXA	0,02
Ruttens (2021) [41]	1994 – 2018 / Belgien	≤ 18	DIPG	0,18
Patil (2021) [42]	2000 – 2017 / USA	≤ 19	Hirnstamm HGG (DIPG, non-DIPG)	0,31 <sup>a</sup>
Fonseca (2020) [48]	2000 – 2010 / Kanada	≤ 17	DIPG	0,19
Kang (2019) [70]	2005 – 2014 / Korea	≤ 19	AA	0,07
			GB	0,13
			AO	0,01

a: Alters-adjustiert an die US-Standardbevölkerung des Jahres 2000  
Abkürzungen: AA: Anaplastisches Astrozytom; AO: Anaplastisches Oligodendrogliom; DA: Diffuses Astrozytom; DIPG: diffuses intrinsisches Ponsgliom; GB: Glioblastom; IDH: Isocitratdehydrogenase; PXA: Pleomorphes Xanthoastrozytom; WT: Wildtyp

### 3.2.3.2 Prävalenz des pHGG in Deutschland

In einer im Rahmen der Dossiererstellung durchgeführten Literaturrecherche [71, 72] konnten keine Publikationen identifiziert werden, aus denen sich verlässliche Angaben zur Prävalenz der Erkrankung in Deutschland ableiten lassen.

Auch bei einer Suche in der internationalen Literatur konnte lediglich eine Studie identifiziert werden, die für die USA im Jahr 2000 eine Prävalenzrate des Hirnstamm-HGG von 1,49 pro 100.000 Kinder und Jugendliche berichtet [42]. Da es bisher keine Daten zur Prävalenz des pHGG gibt, wird diese mit Hilfe der oben errechneten Daten zur Inzidenz hergeleitet. Dieser Weg ist in diesem Fall die bestverfügbare Evidenz zur Bestimmung der Prävalenz.



Zur Berechnung der Prävalenz wurde die folgende Formel verwendet, welche die Beziehung zwischen Prävalenz, Jahres-Inzidenz und 1-Jahres-Sterberate über die Zeit darstellt. Die Formel wurde bereits in den Nutzenbewertung von Vandetanib, Lenvatinib und Cabozantinib zur Berechnung der Prävalenz basierend auf Inzidenz und Sterberate verwendet und vom IQWiG akzeptiert [73-75]. Der Berechnung liegt dabei die Annahme zugrunde, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit über die Zeit konstant ist. Für das erste Jahr der Berechnung gilt die Annahme Inzidenz = Prävalenz.

$$P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \times \text{Sterberate}$$

(P<sub>n</sub> = Prävalenz nach n Jahren; I = Jahresinzidenz)

Eine maßgebliche Rolle bei der Berechnung der tatsächlich momentan in Deutschland lebenden Patienten mit pHGG spielt die Sterberate bzw. ihr komplementärer Wert, die Gesamt-Überlebensrate (OS-Rate). Zur Ermittlung der OS-Rate beim pHGG wurde eine Freihandsuche im Internet durchgeführt [76]. Die identifizierten Publikationen mit Tumortyp und OS-Rate sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

In Abhängigkeit vom Tumortyp beträgt die 1-Jahr-OS-Rate 32 % [48] bis 78 % [77]. Für die Berechnung der Prävalenz anhand der oben genannten Formel wird demnach eine Spanne der Sterberate von 22 – 68 % angenommen.

Tabelle 3-4: Überlebensraten von Patienten mit pHGG

Autor (Jahr)	Erhebungszeitraum / Land	Anzahl an Patienten (n)	Alter in Jahren	Tumortyp	1-Jahres-OS-Rate [%]
Carceller (2016) [78]	1995 – 2012 / USA	43	1 – 21	HGG	67,4
		38		DIPG*	36,8
Fonseca (2020) [48]	2000 – 2010 / Kanada	140	≤ 17	DIPG	32,0
Hunger (2020) [6]	1995 – 2007 / Deutschland	659	3 – 18	GB, AA, AG, AO, APA	66,0
Jakacki (2016) [43]	2005 – 2007 / USA	108	3 – 21	AA, GB	72,0
Lam (2015) [79]	1972 – 2008 / USA	124	≤ 18	AA	40,0
Li (2017) [44]	2004 – 2013 / USA	349	≤ 19	GB	58,4
Maxwell (2018) [80]	1973 – 2013 / USA	154	≤ 18	AA, GB	42,0
Napieralska (2021) [77]	1994 – 2019 / Polen	82	1 – 18	AA, GB, AO	78,0
Ostrom (2022) [66]	2001 – 2017 / USA	6.551	≤ 19	HGG	64,7
Ruttens (2021) [41]	1994 – 2018 / Belgien	100	1 – 16	DIPG	36,9
Walston (2015) [45]	1984 – 2008 / USA	51	4 – 20	HGG	78,0

Autor (Jahr)	Erhebungszeitraum / Land	Anzahl an Patienten (n)	Alter in Jahren	Tumortyp	1-Jahres-OS-Rate [%]
Wolff (2010) [81]	1999 – 2003 / Deutschland	97	3 – 18	HGG, DIPG	56,0
Yang (2023) [46]	2015 – 2020 / China	13	0 – 16	HGG	62,2
Youlden (2021) [82]	1983 – 2016 / Australien	116	< 15	AA (Grad III)	58,7
		196	< 15	AA (Grad IV)	49,5
*Patienten ohne radiologisch oder klinisch bestätigter Pseudoprogression					
Abkürzungen: AA: Anaplastisches Astrozytom; AG: Anaplastisches Gangliogliom; AO: Anaplastisches Oligodendrogliom; APA: Anaplastisches pilozytisches Astrozytom; DIPG: diffuse intrinsische Pongliom; GB: Glioblastom; OS: Overall-Survival (Gesamtüberleben)					

In Tabelle 3-5 wird das Vorgehen bei der Berechnung der Prävalenz des pHGG in Deutschland dargestellt. Aufgrund der angegebenen Spannen für Inzidenz und 1-Jahres-Sterberate wird auch für die Prävalenz eine Spanne berechnet.

Die Untergrenze der Prävalenz ergibt sich dabei durch Verwendung der Untergrenze der Jahresinzidenz sowie der Obergrenze der 1-Jahres-Sterberate. Die Obergrenze der Prävalenz ergibt durch Verwendung der Obergrenze der Jahresinzidenz sowie der Untergrenze der 1-Jahres-Sterberate. Für das erste Jahr der Berechnung gilt die Annahme Inzidenz = Prävalenz. Der Grenzwert für die untere Grenze wird nach 3 Jahren erreicht, der obere Grenzwert nach 23 Jahren. Bei Hochrechnung auf hinreichend hohe Werte von n (für die untere Grenze der Prävalenz ergibt sich  $n = 2$ ; für die obere Grenze der Prävalenz ergibt sich  $n=23$ ) ergeben sich konstante Grenzwerte für die Prävalenz und somit eine Spanne von **insgesamt 0,24 bis 2,48 pro 100.000 Kinder und Jugendliche**.

Tabelle 3-5: Berechnung der Prävalenz im Verlauf der Zeit

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz*	Untere Grenze Prävalenz*	Rechnung	Abs. Wert (P)*	Obere Grenze Inzidenz*	Obere Grenze Prävalenz*	Rechnung	Abs. Wert (P)*
1	0,5	0,5	$P1 = \frac{0,5+0,5}{(0,5+0,5)} \times 0,68$	0,32	0,7	0,7	$P1 = \frac{0,7+0,7}{(0,7+0,7)} \times 0,22$	1,09
2	0,5	0,32	$P2 = \frac{0,32+0,5}{(0,32+0,5)} \times 0,68$	0,26	0,7	1,09	$P2 = \frac{1,09+0,7}{(1,09+0,7)} \times 0,22$	1,4
3	0,5	0,26	$P3 = \frac{0,26+0,5}{(0,26+0,5)} \times 0,68$	0,24	0,7	1,4	$P3 = \frac{1,4+0,7}{(1,4+0,7)} \times 0,22$	1,64
...	...	...	...		...	...	...	
17	0,5	0,24	$P15 = \frac{0,24+0,5}{(0,24+0,5)} \times 0,68$	0,24	0,7	2,45	$P15 = \frac{2,45+0,7}{(2,45+0,7)} \times 0,22$	2,46
...	...	...	...		...	...	...	
23	0,5	0,24	$P17 = \frac{0,24+0,5}{(0,24+0,5)} \times 0,68$	<b>0,24</b>	0,7	2,47	$P17 = \frac{2,47+0,7}{(2,47+0,7)} \times 0,22$	<b>2,48</b>

\* pro 100.000 Kinder und Jugendliche; P = Prävalenz

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um abzuschätzen, inwieweit sich die Inzidenz und Prävalenz des pHGG innerhalb der nächsten Jahre verändern werden, wurde eine Vorausberechnung auf Basis der oben geschätzten Werte vorgenommen. Bei der Kalkulation wurde auf die aktuelle Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 1) für die Bevölkerungsgruppe der <18-Jährigen zurückgegriffen [83].

Zu den Änderungen der Prävalenz und Inzidenz des pHGG in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre konnten keine Angaben in der Literatur gefunden werden. Basierend auf den bislang bekannten Erkrankungsursachen des pHGG (siehe 3.2.2) lassen sich weder eine Zunahme noch eine Abnahme der Erkrankungshäufigkeit innerhalb der nächsten fünf Jahre ableiten. Aufgrund der mangelnden Anhaltspunkte für eine Veränderung der Erkrankungshäufigkeit des pHGG werden für die nächsten fünf Jahre vereinfachend eine gleichbleibende Prävalenz und Inzidenz angenommen (siehe Tabelle 3-2). Zur besseren Nachvollziehbarkeit sind alle Berechnungen in einer Excel-Tabelle im Dateianhang dargestellt [84].

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des pHGG in Deutschland

Jahr	Bevölkerungszahl (< 18 Jahre) <sup>b</sup>	Spanne	Inzidenz pro 100.000 Einwohner	Geschätzte Zahl an Neuerkrankungen	Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Geschätzte Zahl der Patienten mit pHGG
2024	14.313.400	Untergrenze	0,5	72	0,24	34
		Obergrenze	0,7	100	2,48	355
2025	14.348.300	Untergrenze	0,5	72	0,24	34
		Obergrenze	0,7	100	2,48	356
2026	14.368.300	Untergrenze	0,5	72	0,24	34
		Obergrenze	0,7	101	2,48	356
2027	14.397.600	Untergrenze	0,5	72	0,24	35
		Obergrenze	0,7	101	2,48	357
2028	14.405.900	Untergrenze	0,5	72	0,24	35
		Obergrenze	0,7	101	2,48	357
2029	14.421.700	Untergrenze	0,5	72	0,24	35
		Obergrenze	0,7	101	2,48	358

a Schätzung basierend auf Angaben in der deutschsprachigen Patienteninformation des DGHO [3]  
b Schätzung gemäß Variante 1 der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [83]

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

## Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist zugelassen für die Behandlung pädiatrischer 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 [34, 35]. Gemäß dieser Zulassungsindikation wurde die Zahl der Patienten in der Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib anhand der verfügbaren epidemiologischen Daten in Tabelle 3-6 näher eingegrenzt.

Ausgangspunkt der Kalkulation ist die im vorangegangenen Abschnitt berechnete Zahl der Patienten < 18 Jahre mit pHGG im Jahre 2024 in Deutschland (Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, Tabelle 3-6).

Die Berechnung erfolgte anhand folgender Schritte:

1. Berechnung der Anzahl der Patienten mit einem HGG und einem Alter von 1 bis < 18 Jahren.
2. Berechnung des Anteils der pädiatrischen Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren.
3. Berechnung der Patienten mit vorangegangener Strahlen- und/oder Chemotherapie.

### Zu Schritt 1:

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib lässt sich für das Bezugsjahr 2024 somit wie folgt kalkulieren:

Für das Bezugsjahr 2024 wird die Anzahl der 1 bis < 18-Jährigen in Deutschland auf 13.555.500 geschätzt [83]. Wie in Abschnitt 3.2.3.2 hergeleitet, beträgt die geschätzte Prävalenz des pHGG 0,24 bis 2,48 Fälle pro 100.000 Kinder und Jugendliche. Daraus ergibt sich eine Spanne von 33 bis 336 Patienten im Alter von 1 bis < 18 Jahre Jahren mit einem HGG [84].

### Zu Schritt 2:

Schätzungsweise 5 bis 10 % der HGG bei Kindern und Jugendlichen weisen eine BRAF-V600E-Mutation auf [16, 21]. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib lässt sich für das Bezugsjahr 2024 somit wie folgt kalkulieren: Die untere Grenze der Spanne ergibt sich aus der Untergrenze der Gesamtzahl der Patienten mit HGG und einem Alter von 1 bis < 18 Jahren in Deutschland sowie der Untergrenze des Anteils der Patienten BRAF-V600E-Mutation ( $34 \times 0,05 = 2$ ). Die obere Grenze der Spanne ergibt sich aus der Obergrenze der Gesamtzahl Patienten mit HGG und einem Alter von 1 bis < 18 Jahren in Deutschland sowie der Obergrenze des Anteils der Patienten BRAF-V600E-Mutation ( $336 \times 0,1 = 34$ ). Insgesamt lässt sich somit eine Spanne von 2 bis 34 Patienten mit einem BRAF-V600E-mutiertem HGG angeben.

Zu Schritt 3:

Zwischen 51 und 82 % der Patienten erleiden ein Krankheitsprogress bzw. Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach Diagnosestellung [43, 48, 77]. Dies ergibt eine Spanne von 1 bis 28 Patienten in der Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Tabelle 3-7).

### **Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation Dabrafenib in Kombination mit Trametinib**

Für die Berechnung der Zahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde von einem Anteil von 87,3 % der GKV-Versicherten an der Bevölkerung ausgegangen, der auf einer Anzahl von 73,63 Millionen GKV-Versicherten im Jahr 2022 [85] sowie einer Bevölkerungszahl von 84,36 Millionen Einwohnern in Deutschland [83] basiert. Daraus ergibt sich eine Spanne von 1 bis 24 GKV-Versicherten in der Zielpopulation (pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben) von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	1 bis 28	1 bis 24

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	Pädiatrische 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.	beträchtlich	1 bis 24

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Wie in Modul 4 auf der Basis der Ergebnisse der Studie CDRB436G2201 dargelegt, besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für das gesamte gemäß Zulassung definierte Patientenkollektiv. Die Anzahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Tabelle 3-7 entspricht somit der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-8.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Die in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 angegebenen Quellen wurden jeweils mit Hilfe einer unsystematischen Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern in der Datenbank Pubmed sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert. Auf nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde außerdem nach aktuell gültigen Leitlinien im Anwendungsgebiet recherchiert.

### Abschnitt 3.2.3

Die Informationen in Abschnitt 3.2.3 entstammen einer Recherche zur Prävalenz und Inzidenz des pHGG weltweit in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und EBM Reviews. Die Recherche wurde am 4. Januar 2023 durchgeführt [71]. Eine Aktualisierung erfolgte am 08. Februar 2024 [72]. Einschränkungen bezüglich der Sprache wurden nicht getroffen. Der Suchzeitraum wurde auf den Zeitraum ab dem Jahr 2010 eingeschränkt.

Die Informationen zu Überlebensraten beim pHGG wurden mit Hilfe einer unsystematischen Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern in der Datenbank Pubmed sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert.

### Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Die in den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 angegebenen Quellen wurden jeweils mit Hilfe einer unsystematischen Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern in der Datenbank Pubmed sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert. Darüber hinaus wurden Angaben des Statistischen Bundesamts ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) und des Bundesministeriums für Gesundheit (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/>) herangezogen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Allen NJ, Lyons DA. Glia as architects of central nervous system formation and function. *Science*. 2018;362(6411):181-5.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.



3. Yiallourous A. Hochmaligne Gliome. kinderkrebsinfo.de. Stand: 17.09.2020. Verfügbar unter:  
[https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e25383/e28824/hochmaligneGliome\\_17092020\\_ger.pdf](https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e25383/e28824/hochmaligneGliome_17092020_ger.pdf) (abgerufen am: 02.12.2023).
4. Seker A, Ozek MM. Congenital glioblastoma multiforme. Case report and review of the literature. J Neurosurg. 2006;105(6 Suppl):473-9.
5. Boudaouara O, Charfi S, Bahri M, Daoud J, Boudawara MZ, Gouiaa N, et al. Pediatric high grade gliomas: Clinico-pathological profile, therapeutic approaches and factors affecting overall survival. Neurochirurgie. 2019;65(2-3):63-8.
6. Hunger AG. Epidemiologische und klinische Charakterisierung von Langzeitüberlebenden mit hochgradigem Gliom im Kindes- und Jugendalter. Dissertation; Georg-August-Universität Göttingen. Erschienen am 30.08.2021. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.53846/goediss-8785> (abgerufen am 27.07.2022).
7. Kramm C, Rausche U, Butenhoff S, Kühnöl C, Kunze C, Kortmann R, et al. Hochmaligne Gliome im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2008;156(12):1201-7.
8. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro Oncol. 2015;17 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv62.
9. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. Front Oncol. 2012;2:105.
10. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231-51.
11. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. Cell. 2013;155(2):462-77.
12. Ceglie G, Del Baldo G, Agolini E, Rinelli M, Cacchione A, Del Bufalo F, et al. Cancer Predisposition Syndromes Associated With Pediatric High-Grade Gliomas. Frontiers in Pediatrics. 2020;8.
13. Broniscer A, Baker SJ, West AN, Fraser MM, Proko E, Kocak M, et al. Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-grade glioma in children. J Clin Oncol. 2007;25(6):682-9.
14. Paugh BS, Qu C, Jones C, Liu Z, Adamowicz-Brice M, Zhang J, et al. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. J Clin Oncol. 2010;28(18):3061-8.

15. Haase S, Nuñez FM, Gauss JC, Thompson S, Brumley E, Lowenstein P, et al. Hemispherical Pediatric High-Grade Glioma: Molecular Basis and Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24).
16. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(21):2370-7.
17. Jones C, Baker SJ. Unique genetic and epigenetic mechanisms driving paediatric diffuse high-grade glioma. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(10).
18. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DT, Konermann C, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell.* 2012;22(4):425-37.
19. Cabral de Carvalho Corrêa D, Tesser-Gamba F, Dias Oliveira I, Saba da Silva N, Capellano AM, de Seixas Alves MT, et al. Gliomas in children and adolescents: investigation of molecular alterations with a potential prognostic and therapeutic impact. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2022;148(1):107-19.
20. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-54.
21. Andrews LJ, Thornton ZA, Saincher SS, Yao IY, Dawson S, McGuinness LA, et al. Prevalence of BRAFV600 in glioma and use of BRAF Inhibitors in patients with BRAFV600 mutation-positive glioma: systematic review. *Neuro-Oncology.* 2021;24(4):528-40.
22. Mackay A, Burford A, Carvalho D, Izquierdo E, Fazal-Salom J, Taylor KR, et al. Integrated Molecular Meta-Analysis of 1,000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cancer Cell.* 2017;32(4):520-37.e5.
23. El-Ayadi M, Ansari M, Sturm D, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Kramm CM, et al. High-grade glioma in very young children: a rare and particular patient population. *Oncotarget.* 2017;8(38):64564-78.
24. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro-oncology.* 2009;11(2):201-10.
25. Seidel C, von Bueren AO, Bojko S, Hoffmann M, Pietsch T, Gielen GH, et al. Concurrent radiotherapy with temozolomide vs. concurrent radiotherapy with a cisplatin-based polychemotherapy regimen : Acute toxicity in pediatric high-grade glioma patients. *Strahlenther Onkol.* 2018;194(3):215-24.

26. Hatoum R, Chen JS, Lavergne P, Shlobin NA, Wang A, Elkaim LM, et al. Extent of Tumor Resection and Survival in Pediatric Patients With High-Grade Gliomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2226551.
27. Yang T, Temkin N, Barber J, Geyer JR, Leary S, Browd S, et al. Gross total resection correlates with long-term survival in pediatric patients with glioblastoma. *World Neurosurg*. 2013;79(3-4):537-44.
28. Lam S, Lin Y, Zinn P, Su J, Pan IW. Patient and treatment factors associated with survival among pediatric glioblastoma patients: A Surveillance, Epidemiology, and End Results study. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;47:285-93.
29. Nikitović M, Stanić D, Pekmezović T, Gazibara MS, Bokun J, Paripović L, et al. Pediatric glioblastoma: a single institution experience. *Child's Nervous System*. 2016;32(1):97-103.
30. Eyrich M. Workshop rezidierte hochgradige Gliome HIT-HGG Rez Immunovac. Universitätsklinikum Würzburg 24. März 2021. Verfügbar unter: <https://docplayer.org/212106515-Workshop-rezidierte-hochgradige-gliome-hit-hgg-rez-immunovac.html> (abgerufen am: 08.08.2022).
31. Foster JB, Madsen PJ, Hegde M, Ahmed N, Cole KA, Maris JM, et al. Immunotherapy for pediatric brain tumors: past and present. *Neuro Oncol*. 2019;21(10):1226-38.
32. Makimoto A, Nishikawa R, Terashima K, Kurihara J, Fujisaki H, Ihara S, et al. Tumor-Treating Fields Therapy for Pediatric Brain Tumors. *Neurol Int*. 2021;13(2):151-65.
33. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Seizures caused by brain tumors in children. *Seizure*. 2017;44:98-107.
34. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Finlee® 10 mg. Stand: November 2023.
35. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Spexotras® 0,05 mg/ml. Stand: Januar 2024.
36. Roddy E, Mueller S. Late Effects of Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors. *J Child Neurol*. 2016;31(2):237-54.
37. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol*. 2011;13(3):317-23.
38. Langer T, Henze G, Beck JD. Basic methods and the developing structure of a late effects surveillance system (LESS) in the long-term follow-up of pediatric cancer patients in Germany. For the German Late Effects Study Group in the German Society Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Med Pediatr Oncol*. 2000;34(5):348-51.

39. European Medicines Agency (EMA). Temodal, INN-temozolomide: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 23.02.2024. Verfügbar unter: [www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/temodal-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/temodal-epar-product-information_de.pdf)(abgerufen am: 01.03.2024). 2024.
40. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Temodal. Stand: Juni 2023. .
41. Ruttens D, Messiaen J, Ferster A, Piette C, Schiffllers S, Van Damme A, et al. Retrospective study of diffuse intrinsic pontine glioma in the Belgian population: a 25 year experience. *J Neurooncol.* 2021;153(2):293-301.
42. Patil N, Kelly ME, Yeboa DN, Buerki RA, Cioffi G, Balaji S, et al. Epidemiology of brainstem high-grade gliomas in children and adolescents in the United States, 2000-2017. *Neuro Oncol.* 2021;23(6):990-8.
43. Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A, Krailo MD, Burger PC, Rosenblum MK, et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro-Oncology.* 2016;18(10):1442-50.
44. Li X, Li Y, Cao Y, Li P, Liang B, Sun J, et al. Risk of subsequent cancer among pediatric, adult and elderly patients following a primary diagnosis of glioblastoma multiforme: a population-based study of the SEER database. *International Journal of Neuroscience.* 2017;127(11):1005-11.
45. Walston S, Hamstra DA, Oh K, Woods G, Guiou M, Olshefski RS, et al. A multi-institutional experience in pediatric high-grade glioma. *Front Oncol.* 2015;5:28.
46. Yang W, Cai Y, Chen J, Yang P, Ying Z, Liang Y, et al. Epidemiological characteristics, clinical presentations, and prognoses of pediatric brain tumors: Experiences of national center for children's health. *Front Oncol.* 2023;13:1067858.
47. Price M, Ryan K, Shoaf ML, Neff C, Iorgulescu JB, Landi DB, et al. Childhood, adolescent, and adult primary brain and central nervous system tumor statistics for practicing healthcare providers in neuro-oncology, CBTRUS 2015–2019. *Neuro-Oncology Practice.* 2023;11(1):5-25.
48. Fonseca A, Afzal S, Bowes L, Crooks B, Larouche V, Jabado N, et al. Pontine gliomas a 10-year population-based study: a report from The Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium (CPBTC). *Journal of Neuro-Oncology.* 2020;149(1):45-54.
49. Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, Holmes EJ, Lavey RS, Bouffet E, et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro-Oncology.* 2011;13(4):410-6.

50. Jalali R, Raut N, Arora B, Gupta T, Dutta D, Munshi A, et al. Prospective Evaluation of Radiotherapy With Concurrent and Adjuvant Temozolomide in Children With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2010;77(1):113-8.
51. Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, Liu XY, Fontebasso AM, Bouffet E, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol*. 2012;124(3):439-47.
52. Lashford LS, Thiesse P, Jouvet A, Jaspan T, Couanet D, Griffiths PD, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4684-91.
53. Dhomen N, Marais R. New insight into BRAF mutations in cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17(1):31-9.
54. Pratilas CA, Taylor BS, Ye Q, Viale A, Sander C, Solit DB, et al. (V600E)BRAF is associated with disabled feedback inhibition of RAF-MEK signaling and elevated transcriptional output of the pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4519-24.
55. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1877-88.
56. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9.
57. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):984-93.
58. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):7-13.
59. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201. Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Final report Version 1.0. Datenschnitt: 28.04.2023. Stand: 28.09.2023. Vertraulich.
60. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, Bernstein M, Kadota R, Fort D, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2007;110(7):1542-50.

61. Ruggiero A, Cefalo G, Garré ML, Massimino M, Colosimo C, Attinà G, et al. Phase II trial of temozolomide in children with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2006;77(1):89-94.
62. Warren KE, Gururangan S, Geyer JR, McLendon RE, Poussaint TY, Wallace D, et al. A phase II study of O6-benzylguanine and temozolomide in pediatric patients with recurrent or progressive high-grade gliomas and brainstem gliomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Neurooncol.* 2012;106(3):643-9.
63. Hummel TR, Wagner L, Ahern C, Fouladi M, Reid JM, McGovern RM, et al. A pediatric phase 1 trial of vorinostat and temozolomide in relapsed or refractory primary brain or spinal cord tumors: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(9):1452-7.
64. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - Dabrafenib mesylate for the treatment of glioma. EMADOC-628903358-3737. Stand: 10 May 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/20/2372-public-summary-opinion-orphan-designation-dabrafenib-mesylate-treatment-glioma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/20/2372-public-summary-opinion-orphan-designation-dabrafenib-mesylate-treatment-glioma_en.pdf) (abgerufen am: 30.11.2023).
65. Statistisches Bundesamt. Fortschreiben des Bevölkerungsstandes. Code 12411-0005. Verfügbar unter: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=themes&code=1#abreadcrumb](https://www.genesis.destatis.de/genesis/online?operation=themes&code=1#abreadcrumb) (abgerufen am: 07.02.2024).
66. Ostrom QT, Price M, Ryan K, Edelson J, Neff C, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Pediatric Brain Tumor Foundation Childhood and Adolescent Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro-Oncology.* 2022;24(Supplement\_3):iii1-iii38.
67. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(12 Suppl 2):iii1-iii105.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämatoonkologischen Krankheiten gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser. In Kraft getreten am 1. Januar 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3005/KiOn-RL\\_2022-11-02\\_iK-2023-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3005/KiOn-RL_2022-11-02_iK-2023-01-01.pdf) (abgerufen am: 09.01.2024).
69. Stiller CA, Bayne AM, Chakrabarty A, Kenny T, Chumas P. Incidence of childhood CNS tumours in Britain and variation in rates by definition of malignant behaviour: population-based study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):139.

70. Kang JM, Ha J, Hong EK, Ju HY, Park BK, Shin SH, et al. A Nationwide, Population-Based Epidemiologic Study of Childhood Brain Tumors in Korea, 2005-2014: A Comparison with United States Data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(2):409-16.
71. Novartis Pharma GmbH. Bibliographische Literaturrecherche: Epidemiologie pädiatrische Gliome. 2023 Jan 04.
72. Novartis Pharma GmbH. Bibliographische Literaturrecherche: Epidemiologie pädiatrische Gliome - Update ab 2023. 2024 Feb 08.
73. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vandetanib (Caprelsa®) - Modul 3 A -Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Stand: 07.03.2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07\\_Modul3A\\_Vandetanib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07_Modul3A_Vandetanib.pdf) (abgerufen am: 06.10.2022).
74. Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Lenvatinib (Lenvima®) - Modul 3 A -Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. Stand: 14.02.2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2954/2019-02-14\\_Modul%203A\\_Lenvatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2954/2019-02-14_Modul%203A_Lenvatinib.pdf) (abgerufen am: 09.01.2024).
75. Ipsen Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Cabozantinib-L-malat (Cabometyx®) - Modul 3 E -Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Stand: 24.05.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5788/2022\\_05\\_24\\_Modul3E\\_Cabozantinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5788/2022_05_24_Modul3E_Cabozantinib.pdf) (abgerufen am: 09.01.2024).
76. Novartis Pharma GmbH. Suche im Internet (Handsuche): Überlebensraten bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen. 2023 Jan 24.
77. Napieralska A, Krzywon A, Mizia-Malarz A, Sosna-Zielińska J, Pawłowska E, Krawczyk MA, et al. High-Grade Gliomas in Children-A Multi-Institutional Polish Study. *Cancers (Basel).* 2021;13(9).
78. Carceller F, Fowkes LA, Khabra K, Moreno L, Saran F, Burford A, et al. Pseudoprogression in children, adolescents and young adults with non-brainstem high grade glioma and diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2016;129(1):109-21.
79. Lam S, Lin Y, Auffinger B, Melkonian S. Analysis of survival in pediatric high-grade brainstem gliomas: A population-based study. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(3):199-206.
80. Maxwell R, Luksik AS, Garzon-Muvdi T, Yang W, Huang J, Bettegowda C, et al. Population-based Study Determining Predictors of Cancer-Specific Mortality and Survival in Pediatric High-grade Brainstem Glioma. *World Neurosurgery.* 2018;119:e1006-e15.

81. Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer*. 2010;116(3):705-12.
82. Youlden DR, Henshaw C, Gottardo NG, Hassall T, Aitken JF. Incidence and survival for childhood central nervous system tumours in Australia, 1983-2016. *J Neurooncol*. 2021;155(2):203-13.
83. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2070 in Deutschland. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 1. Code 12421-0002. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=themes&code=1#abreadcrumb>. (abgerufen am: 07.02.2024).
84. Novartis Pharma GmbH. Entwicklung der Prävalenz des pädiatrischen HGG mit BRAF-V600E-Mutationen in Deutschland: Vorausberechnung bis zum Jahr 2028. (Excel-Tabelle und PDF erstellt am: 01.03.2024)
85. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2023Bund\\_August\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf) (abgerufen am: 09.01.2024).



### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine vorherige Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	Kontinuierlich 2x täglich 20–150 mg Dabrafenib  1x täglich 0,3–2 mg Trametinib	730 Behandlungen mit Dabrafenib  365 Behandlungen mit Trametinib	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; HGG, high grade glioma;</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Gemäß Fachinformation wird Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 [1, 2]. Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation „bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden“ [1, 2]. Bei Patienten mit Gliom, die älter als 18 Jahre sind, sollte gemäß Fachinformation „die Fortsetzung der Behandlung im Erwachsenenalter auf der Grundlage des Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten nach Einschätzung des Arztes erfolgen“. Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Trametinib nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer ein Jahr angenommen.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi und den daraus resultierenden Angaben hinsichtlich der Anzahl und Dauer der Behandlungen wurden den entsprechenden Fachinformationen zu Trametinib und Dabrafenib entnommen. So wird Trametinib einmal täglich oral [2] und Dabrafenib zweimal täglich oral verabreicht [1]. Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen wird jeweils von einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen, so dass sich 365 Behandlungstage pro Jahr ergeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine vorherige Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	Kontinuierlich, oral 2x täglich Dabrafenib und 1x täglich Trametinib	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; HGG, high grade glioma</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine vorherige Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	365	Dabrafenib: 20–150 mg (2x täglich)  Trametinib: 0,30–2 mg (1x täglich)	48,67–365 DDD (14,6–109,5 g) Dabrafenib  54,75–365 DDD (109,5–730 mg) Trametinib
Abkürzungen: BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; DDD, defined daily dose (definierte Tagesdosis); HGG, high grade glioma				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in der Fachinformation der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und pro Patient. Die Festlegung der definierten Tagesdosis (defined daily dose, DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikation entnommen [3].

Gemäß der Fachinformation ist Dabrafenib in Kombination mit Trametinib für Patienten ab einem Jahr zugelassen und wird anhand des Körpergewichts dosiert [1, 2].

### Dabrafenib

Gemäß der Fachinformation von Dabrafenib wurde für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 8 kg keine empfohlene Dosis ermittelt [1]. Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 8 bis 9 kg beträgt zweimal täglich 20 mg Dabrafenib (Tabelle 3-12). Ab einem Körpergewicht von  $\geq 51$  kg werden Patienten gewichtsunabhängig mit einer empfohlenen Dabrafenib-Dosis von 150 mg Dabrafenib pro Gabe behandelt. Die amtliche

Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD führt für Dabrafenib eine DDD von 0,3 g an [3]. Ausgehend von den oben genannten Ausführungen, ergibt sich als untere Grenze für Patienten mit einem Körpergewicht von 8 kg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 48,67 DDD (14,6 g). Als obere Grenze ergibt sich für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 51$  kg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD (109,5 g).

Tabelle 3-12: Dosierungsschema für Dabrafenib gemäß Fachinformation

<b>Dabrafenib</b>	
<b>Körpergewicht<sup>a</sup> (kg)</b>	<b>Empfohlene Dosis zweimal täglich</b>
8 bis 9	20 mg Dabrafenib
10 bis 13	30 mg Dabrafenib
14 bis 17	40 mg Dabrafenib
18 bis 21	50 mg Dabrafenib
22 bis 25	60 mg Dabrafenib
26 bis 29	70 mg Dabrafenib
30 bis 33	80 mg Dabrafenib
34 bis 37	90 mg Dabrafenib
38 bis 41	100 mg Dabrafenib
42 bis 45	110 mg Dabrafenib
46 bis 50	130 mg Dabrafenib
$\geq 51$	150 mg Dabrafenib
a Falls erforderlich, ist das Körpergewicht auf das nächste kg zu runden. Für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 8 kg wurde keine empfohlene Dosis ermittelt.	

### Trametinib

Gemäß der Fachinformation von Trametinib wurde für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 8 kg keine empfohlene Dosis ermittelt [2]. Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht von 8 kg beträgt einmal täglich 0,30 mg Trametinib. Ab einem Körpergewicht von  $\geq 51$  kg werden Patienten gewichtsunabhängig mit einer empfohlenen Trametinib-Dosis von 2 mg Trametinib pro Gabe behandelt. Die amtliche Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD führt für Trametinib eine DDD von 2 mg an [3]. Ausgehend von den oben genannten Ausführungen, ergibt sich als untere Grenze für Patienten mit einem Körpergewicht von 8 kg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 54,75 DDD (109,5 mg). Als obere Grenze ergibt sich für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 51$  kg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD (730 mg).

Tabelle 3-13: Dosierungsschema für Trametinib gemäß Fachinformation

Trametinib	
Körpergewicht <sup>a</sup> (kg)	Empfohlene Dosis einmal täglich
8	0,30 mg Trametinib
9 bis 10	0,35 mg Trametinib
11	0,40 mg Trametinib
12 bis 13	0,45 mg Trametinib
14 bis 17	0,55 mg Trametinib
18 bis 21	0,70 mg Trametinib
22 bis 25	0,85 mg Trametinib
26 bis 29	0,90 mg Trametinib
30 bis 33	1,00 mg Trametinib
34 bis 37	1,15 mg Trametinib
38 bis 41	1,25 mg Trametinib
42 bis 45	1,40 mg Trametinib
46 bis 50	1,60 mg Trametinib
≥ 51	2,00 mg Trametinib
a Falls erforderlich, ist das Körpergewicht auf das nächste kg zu runden. Für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 8 kg wurde keine empfohlene Dosis ermittelt.	

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</b>	Dabrafenib: 2.078,67 € (Finlee, 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)	2.076,67 € (2,00 € <sup>a</sup> )
	Trametinib: 568,51 € (Spexotras, 4,7 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen)	566,51 € (2,00 € <sup>a</sup> )
Stand Lauer-Taxe: 01. Mai 2024 a Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V Abkürzungen: mg, Milligramm; ml, Milliliter; SGB, Sozialgesetzbuch		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Dabrafenib (Finlee) ist in einer Packungsgröße von 210 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar. Gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 01. Mai 2024 beträgt der Apothekenabgabepreis 2.078,67 Euro pro Flasche mit 210 Tabletten. Nach Abzug des nach § 130 SGB V zu gewährenden gesetzlichen Apothekenrabatts in Höhe von 2,00 Euro auf den Apothekenabgabepreis ergeben sich Kosten in Höhe von 2.076,67 Euro pro Flasche mit 210 Tabletten. Da das Ausmaß des Zusatznutzens für die im vorliegenden Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation als beträchtlich einzustufen ist, ist der Kombinationsabschlag in Höhe von 20 % nicht anwendbar.

Trametinib (Spexotras) ist in einer Packungsgröße von 4,7 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen verfügbar. Gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 01. Mai 2024 beträgt der Apothekenabgabepreis 568,51 Euro pro Flasche mit 4,7 mg Pulver. Nach Abzug des nach § 130 SGB V zu gewährenden gesetzlichen Apothekenrabatts in Höhe von 2,00 Euro auf den Apothekenabgabepreis ergeben sich Kosten in Höhe von 566,51 Euro pro Flasche mit 4,7 mg Pulver.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine vorherige Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	Gamma-GT (32071)	6	6
		GOT (AST) (32069)	6	6
		GPT (ALT) (32070)	6	6
		Serum-Kreatinin-Wert (32066)	12	12
Abkürzungen: GKV, gesetzliche Krankenversicherung; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase				



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Vor der Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600E-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Es wird davon ausgegangen, dass diese Testung regelmäßig bei Patienten mit pHGG erfolgt und daher unabhängig von der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ist. Aus diesem Grund wird diese Leistungsposition nicht gesondert ausgewiesen.

Gemäß der Fachinformation zu Dabrafenib sind regelmäßig folgende diagnostische Maßnahmen zu erbringen [1]:

- Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen auf kutane maligne Erkrankungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung durchzuführen.
- Die Patienten sollten auf okkulte vorbestehende maligne Erkrankungen untersucht werden.
- Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.
- Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden (Annahme: monatliche Kontrolle).
- Es wird empfohlen, die Leberfunktion der Patienten nach Beginn der Behandlung alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden.
- Der Blutdruck sollte zu Beginn der Behandlung gemessen und während der Behandlung überwacht werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Blutdrucks mittels Standardtherapie.

Gemäß der Fachinformation zu Trametinib sind regelmäßig folgende diagnostische Maßnahmen zu erbringen [2]:

- Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen auf kutane maligne Erkrankungen vor Beginn der Therapie mit Trametinib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung durchzuführen.
- Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden.

- Der Blutdruck sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Trametinib gemessen und, soweit erforderlich, mittels Standardtherapie eingestellt werden.
- Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden (Annahme: monatliche Kontrolle).
- Es wird empfohlen, bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle vier Wochen zu kontrollieren.

Es wird angenommen, dass die ophthalmologischen Symptome anamnestisch überprüft werden und keine Überweisung zum Augenarzt nötig ist. Daher fallen keine zusätzlichen Kosten für diese Leistung an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Gamma-GT (32071)	0,25 €
GOT (AST) (32069)	0,25 €
GPT (ALT) (32070)	0,25 €
Serum-Kreatinin (32066)	0,25 €
Stand EBM KBV ( <a href="https://www.kbv.de/html/online-ebm.php">https://www.kbv.de/html/online-ebm.php</a> ): April 2024 Abkürzungen: GKV, gesetzliche Krankenversicherung; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM wurden am 09. April 2024 der online-Version des EBM-Katalogs (<http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>, Stand: April 2024, aktualisiert am 03.04.2024) entnommen.

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und*

*Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine vorherige Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	Gamma-GT (32071)	1,50 €
		GOT (AST) (32069)	1,50 €
		GPT (ALT) (32070)	1,50 €
		Serum-Kreatinin-Wert (32066)	3,00 €
Abkürzungen: GKV, gesetzliche Krankenversicherung; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine vorherige Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	27.636,28 € – 196.273,36 €	7,50 €	-	27.643,78 € – 196.280,86 €
Quelle: [4]					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vor Einführung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib waren die Therapieoptionen im vorliegenden Indikationsgebiet äußerst limitiert. Pädiatrische Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem HGG stellen eine Patientenpopulation dar, für die ein hoher medizinischer Bedarf besteht und Therapiealternativen fehlen. Bei dieser Patientenpopulation führte Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zu klinisch relevanten Ansprechraten bei zugleich guter Verträglichkeit (siehe Modul 4A). Es ist davon auszugehen, dass sich die neu zugelassene Dabrafenib + Trametinib-Kombination von Ärzten und Patienten als präferierter Standard bei der Behandlung der Zielpopulation etablieren kann und alle 1 bis 24 der in Abschnitt 3.2.4

ermittelten pädiatrischen Patienten in der GKV (Zielpopulation von Dabrafenib + Trametinib) für eine Therapie mit Dabrafenib + Trametinib in Frage kommen.

Gemäß Fachinformationen sind als Kontraindikation für die Anwendung von Trametinib und Dabrafenib lediglich eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel aufgeführt [1, 2]. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  gegenüber Trametinib und Dabrafenib traten in der Studie CDRB436G2201 nicht auf (siehe Modul 4A). Die unerwünschten Ereignisse unter der Therapie mit Trametinib und Dabrafenib sind in der Regel gut kontrollierbar. So wurde im Rahmen der Studie CDRB436G2201 die Behandlung mit Trametinib und Dabrafenib bei 4,1 % der Patienten in der pLGG-Kohorte und bei keinem Patienten in der pHGG-Kohorte wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen (siehe Modul 4A und Modul 4B). Auch in der Versorgungspraxis ist vermutlich mit einer ähnlichen Abbruchrate zu rechnen.

Es ist davon auszugehen, dass eine Therapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der oben ausgeführten Überlegungen ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib eher geringer ausfallen als in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01. Mai 2024). Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen von Dabrafenib und Trametinib sowie dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (EBM) entnommen. Die Kostenberechnungen der Jahrestherapiekosten beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Finlee® 10 mg. Stand: November 2023.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Spexotras® 0,05 mg/ml. Stand: Januar 2024.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.pdf?__blob=publicationFile) (abgerufen am: 04.11.2023). .
4. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel. 2024.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation für Finlee und Spexotras entnommen [1, 2] und leiten sich im Wesentlichen aus den Sicherheitsdaten des klinischen Studienprogramms mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ab.

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Vor der Einnahme von Dabrafenib muss bei Patienten die *BRAF-V600E*-Mutation mittels eines In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung mit der entsprechenden Zweckbestimmung bestätigt worden sein. Sollte ein IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar sein, muss der *BRAF-V600E*-Nachweis durch einen alternativen validierten Test erbracht werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib ist bei Patienten mit Gliom vom BRAF-Wildtyp nicht erwiesen. Dabrafenib sollte daher bei Patienten mit einem Gliom vom BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden.

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Die Behandlung mit Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

#### **Anforderung an die Infrastruktur**

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

#### **Dauer der Behandlung**

Die Behandlung mit Finlee sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit Gliom vor, die älter als 18 Jahre sind, daher sollte die Fortsetzung der Behandlung im Erwachsenenalter auf der Grundlage des Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten nach Einschätzung des Arztes erfolgen.

### **Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

Finlee Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind für die Anwendung in Kombination mit Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen bestimmt, da die Wirksamkeitsdaten für die Dabrafenib-Monotherapie und die Trametinib-Monotherapie beim BRAF-V600-Mutations-positiven Gliom begrenzt sind. Die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen muss vor Einleitung der Behandlung zu Rate gezogen werden. Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Trametinib-Behandlung siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

#### ***Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)***

Finlee Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind für die Anwendung in Kombination mit Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen bestimmt. Angaben zur Dosierung von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen. Finlee darf nicht durch andere Dabrafenib-Formulierungen ersetzt werden, da die Bioäquivalenz nicht nachgewiesen wurde. Finlee sollte ohne Nahrung eingenommen werden, d. h. mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Stillen und/oder die Gabe von Säuglingsnahrung nach Bedarf ist möglich, wenn ein Patient die Einnahme unter Nüchternbedingungen nicht verträgt. Es wird empfohlen, die Dabrafenib-Dosen jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen, mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden zwischen den Dosen. Die einmal tägliche Trametinib-Dosis sollte jeden Tag zur gleichen Zeit und zwar entweder mit der morgendlichen oder mit der abendlichen Dabrafenib-Dosis eingenommen werden. Wenn der Patient nicht schlucken kann und eine nasogastrale Sonde gelegt ist, kann die Dabrafenib-Tablettensuspension über die Sonde verabreicht werden.

Die empfohlene, zweimal täglich einzunehmende Dosis von Finlee richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Dosierungsschema nach Körpergewicht

<b>Körpergewicht*</b>	<b>Empfohlene Dosis (mg Dabrafenib) zweimal täglich</b>	<b>Empfohlene Dosis (Anzahl von 10-mg-Tabletten) zweimal täglich</b>
8 bis 9 kg	20 mg	2
10 bis 13 kg	30 mg	3
14 bis 17 kg	40 mg	4
18 bis 21 kg	50 mg	5
22 bis 25 kg	60 mg	6
26 bis 29 kg	70 mg	7
30 bis 33 kg	80 mg	8
34 bis 37 kg	90 mg	9
38 bis 41 kg	100 mg	10
42 bis 45 kg	110 mg	11
46 bis 50 kg	130 mg	13
≥ 51 kg	150 mg	15



Körpergewicht*	Empfohlene Dosis (mg Dabrafenib) zweimal täglich	Empfohlene Dosis (Anzahl von 10-mg-Tabletten) zweimal täglich
*Falls erforderlich, ist das Körpergewicht auf das nächste kg zu runden. Für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 8 kg wurde keine empfohlene Dosis ermittelt.		

### Dosisanpassungen

Wurde eine Dosis von Finlee versäumt, sollte diese Dosis nur dann eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten geplanten Einnahme mehr als 6 Stunden beträgt. Falls es nach der Einnahme von Finlee zu Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen; stattdessen sollte die nächste Dosis zum nächsten geplanten Einnahmezeitpunkt eingenommen werden. Dosisanpassung Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung der Behandlung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21). Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis sowohl von Finlee als auch Trametinib gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für eines der beiden Arzneimittel erforderlich sind, werden weiter unten für Uveitis, nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben. Bei den Nebenwirkungen „kutane maligne Erkrankungen“ werden keine Dosisanpassungen oder Unterbrechungen empfohlen.

Tabelle 3-20: Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der Nebenwirkungen (ausgenommen Pyrexie)

Grad (CTC-AE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Dabrafenib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
Grad 4	Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
* Einteilung des Schweregrads klinischer Nebenwirkungen nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTC-AE)	

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionsstufen bei Nebenwirkungen

Körpergewicht	Empfohlene Dosis (mg Dabrafenib) zweimal täglich	Reduzierte Dosis (Anzahl von 10-mg-Tabletten) zweimal täglich		
		Erste Reduktionsstufe	Zweite Reduktionsstufe	Dritte Reduktionsstufe
bis 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 bis 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 bis 17 kg	40 mg	3	2	1
18 bis 21 kg	50 mg	3	2	1
22 bis 25 kg	60 mg	4	3	2
26 bis 29 kg	70 mg	5	4	2
30 bis 33 kg	80 mg	5	4	3
34 bis 37 kg	90 mg	6	5	3
38 bis 41 kg	100 mg	7	5	3
42 bis 45 kg	110 mg	7	6	4
46 bis 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

N/A = nicht anwendbar

Dauerhafter Behandlungsabbruch von Dabrafenib, wenn eine Dosis von 10 mg zweimal täglich oder maximal 3 Dosisreduktionen nicht vertragen werden.

Wenn bei einem Patienten die Nebenwirkungen wirksam behandelt worden sind, kann im Einzelfall eine Dosis-Reeskalation nach dem gleichen Schema wie die Deeskalation bei der Dosisreduktion erwogen werden. Die Dabrafenib-Dosis sollte die empfohlene Dosierung gemäß Tabelle 3-19 nicht überschreiten.

#### Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen

##### *Pyrexie*

Wenn die Körpertemperatur des Patienten  $\geq 38$  °C beträgt, sollte die Therapie mit Dabrafenib und Trametinib unterbrochen werden. Im Falle eines Wiederauftretens kann die Therapie auch beim ersten Symptom einer Pyrexie unterbrochen werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend sind. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht und falls erforderlich entsprechend lokaler Praxis behandelt werden. Die Behandlung sollte wieder aufgenommen werden, wenn der Patient für mindestens 24 Stunden symptomfrei ist, entweder (1) in der gleichen Dosisstufe oder (2) um eine Dosisstufe reduziert, wenn die Pyrexie rezidivierend ist und/oder von anderen schwerwiegenden Symptomen wie Dehydratation, Hypotonie oder Nierenversagen begleitet war.

Ausnahmen bezüglich Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen (bei denen nur die Dosis eines der beiden Arzneimittel reduziert werden muss)*Uveitis*

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, sollte die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung unterbrochen und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

*Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation*

Bei Patienten mit nicht-kutanen malignen Erkrankungen, die eine RAS-Mutation aufweisen, muss vor einer Weiterbehandlung mit Dabrafenib eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

*Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion*

Wenn eine absolute Abnahme der LVEF > 10 % im Vergleich zum Ausgangswert auftritt, und die Auswurfraction unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich (LLN) der jeweiligen Einrichtung liegt, soll die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

*Netzhautvenenverschluss (RVO [retinal vein occlusion]) und Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [retinal pigment epithelial detachment])*

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Kombination mit Dabrafenib und Trametinib über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, soll die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei bestätigten RVO- oder RPED-Fällen erforderlich.

*Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis*

Falls Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer klinischer Untersuchungen bedürfen, mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt werden, soll die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen bezüglich Dosisanpassungen

von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei ILK oder Pneumonitis erforderlich.

### Besondere Patientengruppen

#### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht bestimmt werden. Die Verstoffwechslung in der Leber und die biliäre Sekretion stellen die Haupteliminationswege von Dabrafenib und seinen Metaboliten dar, daher kann es bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zu einer erhöhten Exposition kommen. Dabrafenib sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht bestimmt werden. Dabrafenib sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination mit Dabrafenib und Trametinib bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Studien an juvenilen Tieren haben Wirkungen von Dabrafenib gezeigt, die bei erwachsenen Tieren nicht beobachtet wurden. Die Datenlage zur längerfristigen Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist derzeit begrenzt.

#### ***Gegenanzeigen***

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### ***Liste der sonstigen Bestandteile***

Mannitol (E 421)

Mikrokristalline Cellulose (E 460)

Crospovidon (E 1202)

Hypromellose (E 464)

Acesulfam-Kalium (E 950)

Magnesiumstearat (E 470b)

Künstliches Beerenaroma (Maltodextrin, (2-Hydroxypropyl)dodecanoat [E 1520], künstliche Aromen, Triethylcitrat [E 1505], Benzylalkohol [E 1519])

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)***

Finlee Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind für die Anwendung in Kombination mit Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen bestimmt, da die Wirksamkeitsdaten für die Dabrafenib-Monotherapie und die Trametinib-Monotherapie beim BRAF-V600-Mutations-positiven Gliom begrenzt sind. Die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen muss vor Einleitung der Behandlung zu Rate gezogen werden. Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Trametinib-Behandlung siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Bestimmung des BRAF-V600E-Status

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib ist bei Patienten mit Gliom vom BRAF-Wildtyp nicht erwiesen. Dabrafenib sollte daher bei Patienten mit einem Gliom vom BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden.

Neue maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib können neue kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen auftreten.

Kutane maligne Erkrankungen

Bei erwachsenen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, wurden kutane maligne Erkrankungen wie kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC) einschließlich Keratoakanthom und neue primäre Melanome beobachtet. Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.

Bei suspekten Hautveränderungen sollte dermatologische Exzision erfolgen und es ist keine Anpassung der Behandlung erforderlich. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

In-vitro-Untersuchungen haben eine paradoxe Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase-)Signalübertragung in Zellen vom BRAF-Wildtyp mit RAS-Mutationen, die BRAF-Inhibitoren ausgesetzt waren, gezeigt. Dies kann zu einem erhöhten

Risiko nicht-kutaner maligner Erkrankungen durch die Dabrafenib-Exposition bei Vorhandensein von RAS-Mutationen führen. Über mit RAS assoziierte maligne Erkrankungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen berichtet, sowohl bei einem anderen BRAF-Inhibitor (chronische myelomonozytische Leukämie und nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs) als auch bei Dabrafenib sowohl in der Monotherapie (Pankreaskarzinom, Adenokarzinom der Gallenwege) als auch in Kombination mit Trametinib (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom).

Vor der Gabe von Dabrafenib an Patienten mit bestehenden Karzinomen oder Karzinomen in der Vorgeschichte, die mit RAS-Mutationen assoziiert sind, sollte der Nutzen gegen die Risiken abgewogen werden. Die Patienten sollten auf okkulte vorbestehende maligne Erkrankungen untersucht werden.

Nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib sollte die Überwachung auf nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen für bis zu weitere 6 Monate weitergeführt werden, oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie. Mit abnormalen Befunden sollte entsprechend der klinischen Praxis umgegangen werden.

### Blutungen

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten haben, wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet. Bei erwachsenen Patienten ist es unter der Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zu schweren hämorrhagischen Ereignissen und tödlich verlaufenden Blutungen gekommen. Das Potenzial für solche Ereignisse wurde bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenwerten ( $< 75.000/\text{mm}^3$ ) nicht ermittelt, da diese Patienten in den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe einer antithrombotischen Therapie oder von Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten wie klinisch indiziert behandelt werden.

### Sehstörungen

Bei pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten haben, wurde über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis und Iridozyklitis berichtet, die in einigen Fällen mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Monaten auftraten. In klinischen Studien an erwachsenen Patienten, die mit Dabrafenib behandelt wurden, wurde über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis, Iridozyklitis und Iritis berichtet. Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut

aufgenommen werden. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist im Falle einer Uveitis-Diagnose keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

RPED und RVO können unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auftreten. Siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist im Falle einer RVO- oder RPED-Diagnose keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

### Pyrexie

In klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Dabrafenib wurde über Fieber berichtet. Schwerwiegende nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse wurden definiert als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion. Bei pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten haben, betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber 1,3 Monate. Bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten haben und bei denen sich Fieber entwickelte, trat nahezu die Hälfte der erstmaligen Fälle von Fieber während des ersten Behandlungsmonats auf, und ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an.

Die Therapie mit Dabrafenib und Trametinib sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten  $\geq 38$  °C beträgt. Im Falle eines Wiederauftretens kann die Therapie auch beim ersten Symptom einer Pyrexie unterbrochen werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend sind. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann die Therapie erneut begonnen werden. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen oder Symptomen verbunden ist, sollte die Therapie mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, sobald das Fieber abklingt und wie klinisch geboten.

### Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten berichtet. In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verringerung der LVEF etwa einen Monat. In klinischen Studien bei erwachsenen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF zwischen 2 und 5 Monaten.

Bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten, wurde gelegentlich über akute, schwere linksventrikuläre Dysfunktion infolge einer Myokarditis berichtet. Bei Absetzen

der Behandlung wurde eine vollständige Wiederherstellung beobachtet. Ärzte sollten wachsam sein bezüglich der Möglichkeit einer Myokarditis bei Patienten, die kardiale Anzeichen oder Symptome neu entwickeln oder bei denen sich diese verschlechtern. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

### Nierenversagen

Ein Nierenversagen wurde bei  $\leq 1\%$  der erwachsenen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, identifiziert. Die beobachteten Fälle bei erwachsenen Patienten waren im Allgemeinen mit Pyrexie und Dehydration assoziiert und sprachen gut auf eine Unterbrechung der Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen an. Über eine granulomatöse Nephritis wurde bei erwachsenen Patienten ebenfalls berichtet. Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Kreatinin-Wert ansteigt, sollte die Behandlung wie klinisch geboten unterbrochen werden. Dabrafenib wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Wert größer dem 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

### Hepatische Ereignisse

Über hepatische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet. Es wird empfohlen, die Leberfunktion der Patienten nach Beginn der Behandlung alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden.

### Blutdruckveränderungen

In klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde bei den Patienten sowohl über Hypertonie als auch über Hypotonie berichtet. Der Blutdruck sollte zu Beginn der Behandlung gemessen und während der Behandlung überwacht werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Blutdrucks mittels Standardtherapie.

### Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Über Pneumonitis oder ILK wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei erwachsenen Patienten berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

### Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 47 % der pädiatrischen Patienten in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib beobachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle war vom Grad 1 oder 2 und erforderte keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.



### Schwere kutane Nebenwirkungen

Bei der Anwendung einer Dabrafenib/Trametinib-Kombination bei erwachsenen Patienten wurde vereinzelt von schweren kutanen Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), berichtet, welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert werden und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome für SCARs auftreten, sollte die Therapie beendet werden.

### Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei erwachsenen Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse erfordern eine geeignete klinische Abklärung und eine Behandlung wie indiziert. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

### Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, berichtet. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

### Tiefe Venenthrombose (deep vein thrombosis, DVT)/Lungenembolie (pulmonary embolism, PE)

Eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose können auftreten. Wenn Patienten Symptome einer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose, wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Schwellungen der Arme oder Beine, entwickeln, müssen sie unverzüglich medizinische Hilfe einholen. Die Behandlung muss bei lebensbedrohlichen Lungenembolien dauerhaft abgesetzt werden.

### Gastrointestinale Störungen

Bei pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, wurde über Kolitis und Enterokolitis berichtet. Es wurde bei erwachsenen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einnahmen, über Kolitis und gastrointestinale Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

### Sarkoidose

Es wurde bei erwachsenen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, über Fälle von Sarkoidose berichtet. Betroffen waren vor allem Haut, Lungen, Augen und Lymphknoten. In den meisten Fällen wurde die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib fortgesetzt. Wird die Diagnose Sarkoidose gestellt, sollte eine entsprechende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

### Frauen im gebärfähigen Alter/Fertilität bei Männern

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung eine angemessene Beratung über zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung erfolgen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und 2 Wochen nach dem Absetzen von Dabrafenib sowie 16 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Trametinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einnehmen, sollten über das potenzielle Risiko einer beeinträchtigten Spermatogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden.

### Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Nach der Markteinführung wurde bei erwachsenen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Dabrafenib und Trametinib abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

### Sonstige Bestandteile

#### Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Tageshöchstdosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

#### Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält < 0,00078 mg Benzylalkohol pro Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Patienten unter 3 Jahren sollten auf respiratorische Symptome beobachtet werden.

Patientinnen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, sollten auf das potenzielle Risiko für den Fötus durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol hingewiesen werden, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann.

Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollten bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vorsichtig angewendet werden, da sich Benzylalkohol mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann.

### *Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)*

#### Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von  $\geq 20\%$  berichtet): Pyrexie (65 %), Hautausschlag (47 %), Kopfschmerzen (40 %), Erbrechen (38 %), Fatigue (35 %), Hauttrockenheit (34 %), Diarrhoe (31 %), Blutung (30 %), Übelkeit (26 %), akneiforme Dermatitis (26 %), Neutropenie (25 %), Abdominalschmerz (23 %) und Husten (22 %). Bei den am häufigsten berichteten schwerwiegenden (Grad 3/4) Nebenwirkungen handelte es sich um: Neutropenie (15 %), Pyrexie (9 %), erhöhte Transaminasen (6 %) und Gewichtszunahme (5 %). Langzeitdaten zu Wachstum und Skelettreifung bei pädiatrischen Patienten sind derzeit begrenzt.

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten stimmte weitgehend mit dem Sicherheitsprofil überein, das zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bisher nur bei erwachsenen Patienten berichtet, die mit Dabrafenib-Kapseln und Trametinib-Tabletten behandelt wurden: kutanes Plattenepithelkarzinom, seborrhoische Keratose, Lymphödem, Mundtrockenheit, aktinische Keratose, Lichtempfindlichkeit, Nierenversagen (häufig), Melanom, Akrochordon, Sarkoidose, Chorioretinopathie, Pneumonitis, akutes Nierenversagen, Nephritis, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenkrankheit, Rhabdomyolyse (gelegentlich), gastrointestinale Perforation, hämophagozytische Lymphohistiozytose (selten), Myokarditis, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Häufigkeit nicht bekannt).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen Die Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde in einem gepoolten Sicherheitsset von 171 pädiatrischen Patienten in zwei Studien bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. Bei Studienaufnahme waren vier (2,3 %) Patienten 1 bis < 2 Jahre alt, 39 (22,8 %) Patienten waren 2 bis < 6 Jahre alt, 54 (31,6 %) Patienten waren 6 bis < 12 Jahre alt und 74 (43,3 %) Patienten waren 12 bis < 18 Jahre alt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 80 Wochen.

Die in der integrierten pädiatrischen Sicherheitspopulation beobachteten Nebenwirkungen (Tabelle 3-22) sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet und gemäß der folgenden Konvention nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen, über die in der integrierten pädiatrischen Sicherheitspopulation unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet wurde (n = 171)

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Paronychie
Häufig	Harnwegsinfektion, Zellulitis, Nasopharyngitis* <sup>1</sup>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig	Hautpapillom
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig	Neutropenie* <sup>2</sup> , Anämie, Leukopenie*
Häufig	Thrombozytopenie*
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Häufig	Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Dehydratation, verminderter Appetit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel* <sup>3</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Verschwommenes Sehen, Sehstörung, Uveitis* <sup>4</sup>
Gelegentlich	Netzhautablösung, periorbitales Ödem
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Verringerte Auswurfraction, Bradykardie*
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Blutung* <sup>5</sup>
Häufig	Hypertonie, Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Husten*
Häufig	Atemnot
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Bauchschmerzen*, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Häufig	Pankreatitis, Stomatitis
Gelegentlich	Kolitis*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Sehr häufig	Akneiforme Dermatitis* <sup>6</sup> , trockene Haut* <sup>7</sup> , Juckreiz, Hautausschlag* <sup>8</sup> , Erythem
Häufig	Generalisierte exfoliative Dermatitis* <sup>9</sup> , Haarausfall, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Follikulitis, Hautläsion, Pannikulitis, Hyperkeratose
Gelegentlich	Hautfissuren, nächtliches Schwitzen, Hyperhidrose
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität
Häufig	Myalgie*, Muskelkrämpfe* <sup>10</sup>

<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Pyrexie*, Fatigue* <sup>11</sup> , Gewichtszunahme
Häufig	Schleimhautentzündung, Gesichtsoedem*, Schüttelfrost, peripheres Ödem, grippeartige Erkrankung
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	Transaminasen erhöht* <sup>12</sup>
Häufig	Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht, Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht
* Bezeichnet einen Gruppenbegriff aus zwei oder mehr bevorzugten Begriffen nach MedDRA, die als klinisch ähnlich angesehen wurden.	
1 Nasopharyngitis schließt Pharyngitis mit ein	
2 Neutropenie schließt Neutrophilenzahl vermindert und febrile Neutropenie mit ein	
3 Schwindel schließt Vertigo mit ein	
4 Uveitis schließt Iridozyklitis mit ein	
5 Blutung schließt Epistaxis, Hämaturie, Kontusion, Hämatom, International Normalised Ratio erhöht, anale Blutung, Blutung an der Katheterstelle, zerebrale Blutung, Ekchymose, extradurales Hämatom, gastrointestinale Blutung, Hämatochezie, Petechien, Blutung nach einem Eingriff, rektale Blutung, Erythrozytenzahl vermindert, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt und Uterusblutung mit ein	
6 Akneiforme Dermatitis schließt Akne und pustulöse Akne mit ein	
7 Trockene Haut schließt Xerose und Xerodermie mit ein	
8 Hautausschlag schließt makulopapulösen Hautausschlag, pustulösen Hautausschlag, erythematösen Hautausschlag, papulösen Hautausschlag und makulösen Hautausschlag mit ein	
9 Generalisierte exfoliative Dermatitis schließt Hautabschälung und exfoliative Dermatitis mit ein	
10 Muskelkrämpfe schließt Steifigkeit des Bewegungsapparats mit ein	
11 Fatigue schließt Krankheitsgefühl und Asthenie mit ein	
12 Transaminasen erhöht umfasst Aspartataminotransferase (AST) erhöht und Alaninaminotransferase (ALT) erhöht	

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Gewichtszunahme

Eine Gewichtszunahme wurde nur in der pädiatrischen Population dokumentiert. Sie wurde als Nebenwirkung bei 16 % der pädiatrischen Patienten berichtet, darunter Fälle des Grads 3 bei 4,7 % der Patienten, mit einer Abbruchquote von 0,6 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der berichteten Gewichtszunahme bei pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, betrug 3,1 Monate. Eine Gewichtszunahme um  $\geq 2$  Perzentil-Kategorien des altersabhängigen BMI (Body Mass Index) gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 29,8 % der Patienten beobachtet.

### Blutung

Hämorrhagische Ereignisse wurden bei 30 % der pädiatrischen Patienten beobachtet, wobei bei 1,2 % der Patienten Ereignisse vom Grad 3 auftraten. Das häufigste hämorrhagische Ereignis (Epistaxis) wurde bei 18 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines hämorrhagischen Ereignisses bei pädiatrischen Patienten lag bei 2,4 Monaten. Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse und Blutungen mit tödlichem Ausgang, sind bei erwachsenen Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aufgetreten.

Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn eine Blutung auftritt, sollten die Patienten wie klinisch angezeigt behandelt werden.

### Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF wurde bei 5,3 % der pädiatrischen Patienten berichtet; Ereignisse des Grads 3 traten bei < 1 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der LVEF lag bei ungefähr einem Monat.

Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in die klinischen Studien mit Dabrafenib eingeschlossen. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte Patienten mit Umständen, die zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führen können, mit Vorsicht gegeben werden (. Siehe die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

### Pyrexie

In klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde über Fieber berichtet. Über Fieber wurde bei 65 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignisse vom Grad 3 bei 8,8 % der Patienten auftraten. Bei erwachsenen Patienten war das erstmalige Auftreten von Fieber in ungefähr der Hälfte der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats zu beobachten, ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse. Bei 1 % der Patienten unter Dabrafenib-Monotherapie in der erwachsenen integrierten Sicherheitspopulation wurden schwerwiegende, nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert, die als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion, definiert waren. Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse traten üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an.

### Hepatische Ereignisse

Über hepatische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. In der pädiatrischen Sicherheitspopulation waren ALT- und AST-Erhöhung sehr häufig, d. h. es wurde bei 12,3 % bzw. 15,2 % der Patienten darüber berichtet. Weitere Informationen sind der Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zu entnehmen.

### Blutdruckveränderungen

Über Hypertonie wurde bei 2,3 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignisse des Grads 3 bei 1,2 % der Patienten auftraten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypertonie bei pädiatrischen Patienten betrug 5,4 Monate.

Über eine Hypotonie wurde bei 3,5 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignisse vom Grad  $\geq 3$  bei 2,3 % der Patienten auftraten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypotonie bei pädiatrischen Patienten lag bei 1,5 Monaten.

Die Blutdruckwerte sollten zu Beginn der Behandlung und während der Behandlung gemessen werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Bluthochdrucks mittels Standardtherapie.

### Arthralgien

Arthralgien wurden in der integrierten erwachsenen und pädiatrischen Sicherheitspopulation unter Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sehr häufig berichtet. In der pädiatrischen Sicherheitspopulation wurde über eine Arthralgie bei 12,3 % der Patienten berichtet, bei  $< 1$  % der Patienten wies diese einen Schweregrad 3 auf. Arthralgien wurden bei 25 % der erwachsenen Patienten berichtet, wobei diese hauptsächlich vom Schweregrad 1 oder 2 waren; nur gelegentlich ( $< 1$  %) wurde vom Grad 3 berichtet.

### Hypophosphatämie

Über Hypophosphatämie wurde in der integrierten erwachsenen und pädiatrischen Sicherheitspopulation unter Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib häufig berichtet: bei 4 % der erwachsenen beziehungsweise 5,8 % der pädiatrischen Patienten. Dabei ist zu beachten, dass Ereignisse vom Grad 3 bei 1 % der erwachsenen Patienten auftraten. Bei pädiatrischen Patienten traten lediglich Hypophosphatämien der Schweregrade 1 und 2 auf.

### Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei 1,2 % der pädiatrischen Patienten berichtet, bei  $< 1$  % der Patienten mit einem Schweregrad 3. In klinischen Studien an erwachsenen Patienten kam es bei einem Patienten mit metastasiertem Melanom am ersten Tag der Verabreichung von Dabrafenib zu einem Pankreatitis-Ereignis, das nach erneuter Verabreichung einer reduzierten Dosis erneut

auftrat. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Episode von Pankreatitis sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

### Kutane maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib entwickelten 2 % der Patienten der erwachsenen integrierten Sicherheitspopulation ein cuSCC mit einer medianen Zeitdauer von 18 bis 31 Wochen bis zum Auftreten. Die mediane Zeit bis zur Diagnose des erstmals aufgetretenen cuSCC betrug 223 Tage (Spanne 56 bis 510 Tage). Alle erwachsenen Patienten, die ein cuSCC oder neues primäres Melanom entwickelten, konnten die Behandlung ohne Dosismodifikation fortsetzen.

### Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Die Aktivierung des MAP-Kinase-Signalübertragungsweges in Zellen vom BRAF-Wildtyp, die BRAF-Inhibitoren exponiert waren, kann zu einem erhöhten Risiko von nicht-kutanen malignen Erkrankungen, einschließlich solchen mit RAS-Mutationen führen. Über nicht-kutane maligne Erkrankungen wurde bei < 1 % der Patienten in der erwachsenen integrierten Sicherheitspopulation unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Fälle von RAS-getriebenen Malignitäten sind unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet worden. Die Patienten sollten wie klinisch geboten überwacht werden.

### Nierenversagen

Nierenversagen infolge mit Pyrexie verbundener prärenal Azotämie oder granulomatöser Nephritis traten bei erwachsenen Patienten gelegentlich auf, jedoch wurde Dabrafenib nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin > 1,5 x des oberen Grenzwertes des Normbereichs [ULN]) untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat von CYP2C8 und CYP3A4. Wenn möglich sollten starke Induktoren dieser Enzyme vermieden werden, da diese Mittel die Wirksamkeit von Dabrafenib verringern können.



### Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein Induktor von Arzneimittel-abbauenden Enzymen und kann zu einem Wirkungsverlust von vielen häufig angewandten Arzneimitteln führen. Eine Medikationsanalyse (Drug Utilisation Review, DUR) vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib ist daher unerlässlich. Die gleichzeitige Anwendung von Dabrafenib mit Arzneimitteln, die sensitive Substrate von bestimmten metabolisierenden Enzymen oder Transportproteinen sind, sollte im Allgemeinen vermieden werden, wenn eine Überwachung auf Wirksamkeit und eine Dosisanpassung nicht möglich sind.

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Warfarin führt zu einer verringerten Warfarin-Exposition. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche INR (International Normalised Ratio)-Kontrollen werden empfohlen, wenn Dabrafenib gleichzeitig mit Warfarin gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib.

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Digoxin kann zu einer verringerten Digoxin-Exposition führen. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche Kontrollen werden empfohlen, wenn Digoxin (ein Transportprotein-Substrat) gleichzeitig mit Dabrafenib gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib.

### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat der metabolisierenden Enzyme CYP2C8 und CYP3A4, während die aktiven Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib CYP3A4-Substrate sind. Arzneimittel, die starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 sind, können wahrscheinlich die Dabrafenib-Konzentration entsprechend erhöhen bzw. erniedrigen. Wenn möglich sollten alternative Arzneimittel während der Behandlung mit Dabrafenib in Erwägung gezogen werden. Vorsicht bei der Gabe von Dabrafenib ist geboten, wenn starke Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Gemfibrozil, Nefazodon, Clarithromycin, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Atazanavir) zusammen mit Dabrafenib gegeben werden. Die gemeinsame Gabe von Dabrafenib zusammen mit starken Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) sollte vermieden werden.

Die Gabe von 400 mg Ketoconazol (einem CYP3A4-Inhibitor) einmal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 71%igen Anstieg der Dabrafenib-AUC und einem 33%igen Anstieg der C<sub>max</sub> von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Dabrafenib. Die gemeinsame Gabe führte zu Anstiegen der AUC von Hydroxy- und Desmethyl-Dabrafenib (Anstiege von 82 % beziehungsweise 68 %). Für Carboxy-Dabrafenib wurde eine Verringerung der AUC um 16 % festgestellt.

Die Gabe von 600 mg Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) zweimal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 47%igen Anstieg der Dabrafenib-AUC, aber nicht zu einer Veränderung der C<sub>max</sub> von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Dabrafenib. Gemfibrozil hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die systemische Exposition der Dabrafenib-Metaboliten ( $\leq 13\%$ ).

Die Anwendung von 600 mg Rifampicin (einem Induktor von CYP3A4/CYP2C8) einmal täglich mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich führte bei wiederholter Gabe zu einer Abnahme der C<sub>max</sub> (27 %) und der AUC (34 %) von Dabrafenib. Für Hydroxy-Dabrafenib wurde keine relevante Änderung der AUC festgestellt. Für Carboxy-Dabrafenib gab es einen Anstieg der AUC von 73 % und für Desmethyl-Dabrafenib eine Verringerung der AUC von 30 %.

Die gemeinsame Anwendung wiederholter Dosen von 150 mg Dabrafenib zweimal täglich und 40 mg des pH-erhöhenden Wirkstoffs Rabeprazol einmal täglich führte zu einem 3%igen Anstieg der AUC und einer 12%igen Verringerung der C<sub>max</sub> von Dabrafenib. Diese Veränderungen der AUC und C<sub>max</sub> von Dabrafenib werden als nicht klinisch bedeutsam erachtet. Es wird nicht erwartet, dass Arzneimittel, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltrakts (GIT) verändern (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Antazida), die Bioverfügbarkeit von Dabrafenib verringern.

#### Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein Enzyminduktor und erhöht die Synthese Arzneimittel-metabolisierender Enzyme, wie CYP3A4, die CYP2Cs und CYP2B6, sowie Transportproteine. Dies führt zu erniedrigten Plasmakonzentrationen vieler über diese Enzyme verstoffwechselter Arzneimittel und kann den Transport einiger Arzneimittel beeinflussen. Die Reduktion der Plasmakonzentrationen kann zum Verlust oder zu einer verringerten klinischen Wirkung dieser Arzneimittel führen. Es gibt auch ein Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten dieser Arzneimittel. Enzyme, die induziert werden können, umfassen CYP3A in Leber und Darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und UGTs (Glucuronid-konjugierende Enzyme). Das Transportprotein P-gp kann ebenfalls induziert werden, wie auch andere Transportproteine wie z. B. MRP-2. Eine Induktion von OATP1B1/1B3 und BCRP ist anhand von Beobachtungen in einer klinischen Studie mit Rosuvastatin unwahrscheinlich.

In vitro erzeugte Dabrafenib dosisabhängige Anstiege von CYP2B6 und CYP3A4. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie waren C<sub>max</sub> und AUC von oral gegebenem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat), zusammen mit Dabrafenib nach wiederholter Gabe um 47 % beziehungsweise um 65 % verringert.

Die Gabe von Dabrafenib mit Warfarin führte zu einer Verringerung der AUC von S- und R-Warfarin von 37 % beziehungsweise 33 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Warfarin. Die C<sub>max</sub> von S- und R-Warfarin stieg um 18 % beziehungsweise 19 % an.

Wechselwirkungen sind mit vielen Arzneimitteln zu erwarten, die über Verstoffwechslung oder mittels aktiven Transports eliminiert werden. Falls deren therapeutische Wirkung von

großer Bedeutung für den Patienten ist und Dosisanpassungen nicht einfach auf Basis der Überwachung der Wirksamkeit oder von Plasmakonzentrationen durchgeführt werden können, sind diese Arzneimittel zu vermeiden oder nur mit Vorsicht anzuwenden. Es wird vermutet, dass das Risiko für eine Leberschädigung nach Gabe von Paracetamol bei Patienten höher ist, die gleichzeitig mit Enzyminduktoren behandelt werden.

Die Zahl der von möglichen Wechselwirkungen betroffenen Arzneimittel wird als hoch eingeschätzt, obwohl die Größenordnung der Wechselwirkungen variieren kann. Gruppen von möglicherweise betroffenen Arzneimitteln beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Methadon)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Antineoplastische Arzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin, siehe Abschnitt 4.4)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Methylprednisolon)
- Antivirale Mittel gegen HIV (z. B. Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Delavirdin, Efavirenz, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)
- Hormonelle Kontrazeptiva
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)

Der Eintritt der induzierenden Wirkung tritt wahrscheinlich nach 3 Tagen wiederholter Gabe von Dabrafenib auf. Nach Absetzen von Dabrafenib erfolgt die Kompensation der Induktion schrittweise, die Konzentrationen der sensitiven CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Enzyme, der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) und der Transportsubstrate (z. B. P-gp oder MRP-2) können ansteigen, auch sollten die Patienten auf Toxizitäten hin überwacht und, falls erforderlich, die Dosis dieser Arzneimittel angepasst werden.

In vitro ist Dabrafenib ein CYP3A4-Inhibitor basierend auf mechanistischen Überlegungen. Daher kann eine vorübergehende CYP3A4-Inhibition während der ersten Tage der Behandlung beobachtet werden.

### Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

Dabrafenib ist in vitro ein Inhibitor der humanen Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 und BCRP. Nach gemeinsamer Anwendung einer Einzeldosis Rosuvastatin (einem OATP1B1-, OATP1B3- und BCRP-Substrat) mit wiederholten Dosen Dabrafenib bei erwachsenen Patienten war C<sub>max</sub> von Rosuvastatin auf das 2,6-Fache erhöht, während die AUC nur minimal verändert war (Anstieg um 7 %). Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg der C<sub>max</sub> von Rosuvastatin klinisch relevant ist.

Für Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Trametinib, siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

### **Weitere Anforderungen**

#### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib und 16 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Trametinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Dabrafenib kann die Wirksamkeit von oralen oder systemischen hormonellen Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere zuverlässige Verhütungsmethode, wie eine Barrieremethode, angewendet werden.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Dabrafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und toxische Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung einschließlich teratogener Wirkungen gezeigt. Dabrafenib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Sollte die Patientin unter der Behandlung mit Dabrafenib schwanger werden, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Zusätzliche Informationen zu Trametinib sind auch der Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zu entnehmen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dabrafenib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dabrafenib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

### Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden. Männliche Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer beeinträchtigten Spermatogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden. Zusätzliche Informationen sind der Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zu entnehmen.

### ***Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen***

Dabrafenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das mögliche Auftreten von Abgeschlagenheit, Schwindel und Augenproblemen diese Aktivitäten beeinträchtigen kann.

### ***Überdosierung***

Bei pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, wurden keine akuten Symptome einer Überdosierung berichtet. Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung. Bei Überdosierung sollte der Patient eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten, falls erforderlich unter entsprechender Überwachung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Finlee ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [3]. Die Behandlung mit Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden [1].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es liegt kein Anhang IV vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Tabelle 3-23 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind entsprechend den Vorgaben dem CHMP Assessment Report entnommen [4]. Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechende Zitate eingefügt.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken von Dabrafenib (gilt auch für die Kombination Dabrafenib + Trametinib)</b>		
Prärenale und intrinsische Niereninsuffizienz	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.8	Keine weiteren Maßnahmen
Uveitis	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.8	Keine weiteren Maßnahmen
Schwere Photosensitivität	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine weiteren Maßnahmen
<b>Wichtige potenzielle Risiken von Dabrafenib (gilt auch für die Kombination Dabrafenib + Trametinib)</b>		
Nicht-spezifische kardiale Toxizität	Keine Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Keine weiteren Maßnahmen
Testikuläre Toxizität	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3	Keine weiteren Maßnahmen
Entwicklungstoxizität	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwangerschaft und Risiko beim Stillen	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.6	Keine weiteren Maßnahmen
<b>Wichtige potenzielle Risiken nur im Zusammenhang mit der Dabrafenib + Trametinib Kombination</b>		
Langzeit-Sicherheit in Patienten <18 Jahre (einschließlich potenzieller unerwünschter Effekte auf die Skelettreifung und die sexuelle Reifung)	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 5.3	Studie zur Langzeitsicherheit nach Zulassung (CDRB436G2401; EudraCT 2018-004459-19) Titel: An open label, multi-center roll-over study to assess long-term effect in pediatric patients treated with Tafinlar (dabrafenib) and/or Mekinist (trametinib)
Lungenembolie, tiefe Venenthrombose	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4	Keine weiteren Maßnahmen
<b>Fehlende Informationen zu Dabrafenib-Monotherapie</b>		
Keine	Keine Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Keine weiteren Maßnahmen

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen zur Anwendung von Dabrafenib wurden der Fachinformation für Finlee entnommen [1]. Zusätzliche Angaben entstammen dem CHMP Assessment Report für Finlee [4], sowie dem EU Risk Management Plan für Finlee [5].

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Finlee® 10 mg. Stand: November 2023.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Spexotras® 0,05 mg/ml. Stand: Januar 2024.
3. European Commission. Commission Implementing Decision of 15.11.2023 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Finlee - dabrafenib", an orphan medicinal product for human use. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160824/dec\\_160824\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160824/dec_160824_en.pdf) (abgerufen am: 09.02.2024).
4. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report - Finlee. Procedure No.: EMEA/H/C/005885/0000. 2023 Sep 14.
5. Novartis Pharma GmbH. EU Safety Risk Management Plan, Dabrafenib DRB436, Version 11.1; Date of final sign off: 13-Mar-2023



### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Herzfunktionsdiagnostik zur Bestimmung des LVEF	Die LVEF sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden. [1]: Seite 3, Abschnitt 4.4	Ja
2	Dermatologische Untersuchungen	Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen

		<p>[2]: Seite 3, Abschnitt 4.4 Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Trametinib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Trametinib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.</p> <p>[1]: Seite 3, Abschnitt 4.4</p>	
3	<p>Gamma-GT (32071)</p> <p>GOT (AST) (32069)</p> <p>GPT (ALT) (32070)</p>	<p>Es wird empfohlen, die Leberfunktion der Patienten nach Beginn der Behandlung alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden.</p> <p>[2]: Seite 4, Abschnitt 4.4 [1]: Seite 4, Abschnitt 4.4</p>	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen
4	Serum-Kreatinin-Wert (32066)	<p>Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden.</p> <p>[2]: Seite 4, Abschnitt 4.4 [1]: Seite 4, Abschnitt 4.4</p>	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen
5	Untersuchung auf okkulte vorbestehende maligne Erkrankungen	<p>Die Patienten sollten auf okkulte vorbestehende maligne Erkrankungen untersucht werden. Nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib sollte die Überwachung auf nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen für bis zu weitere 6 Monate weitergeführt werden, oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie.</p> <p>[2]: Seite 3, Abschnitt 4.4</p>	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen
6	Gynäkologische Grundversorgung (08220)	<p>Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung eine angemessene Beratung über zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung erfolgen.</p> <p>[2]: Seite 4, Abschnitt 4.4 [1]: Seite 5, Abschnitt 4.4</p>	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen

7	Blutdruckmessungen	Der Blutdruck sollte zu Beginn der Behandlung gemessen und während der Behandlung überwacht werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Blutdrucks mittels Standardtherapie. [2]: Seite 4, Abschnitt 4.4 [1]: Seite 4, Abschnitt 4.4	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen
---	--------------------	--	--

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: November 2023 (Fachinformation Finlee); Januar 2024 (Fachinformation Spexotras) [1, 2].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: April 2024

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Entfällt, da alle erforderlichen Maßnahmen im EBM vollständig abgebildet sind.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Spexotras® 0,05 mg/ml. Stand: Januar 2024.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Finlee® 10 mg. Stand: November 2023.