

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Dabrafenib

Datum der Veröffentlichung: 1. August 2024

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 6 |
| Abkürzungsverzeichnis | 7 |
| Hintergrund..... | 8 |
| 1 Fragestellung..... | 9 |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien | 10 |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung | 10 |
| 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien | 10 |
| 2.3 Endpunkte | 23 |
| 2.3.1 Mortalität..... | 24 |
| 2.3.2 Morbidität..... | 24 |
| 2.3.3 Sicherheit | 27 |
| 2.3.4 Erhebungszeitpunkte | 29 |
| 2.4 Statistische Methoden..... | 30 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene | 31 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien | 32 |
| 3.1 LGG | 32 |
| 3.1.1 Studienteilnehmende der Studie X2101, Teil C und D..... | 32 |
| 3.1.2 Studiencharakteristika und Studienmedikation..... | 32 |
| 3.1.3 Mortalität..... | 37 |
| 3.1.4 Morbidität..... | 37 |
| 3.1.5 Lebensqualität | 37 |
| 3.1.6 Sicherheit | 37 |
| 3.2 HGG | 55 |
| 3.2.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation..... | 55 |
| 3.2.2 Mortalität..... | 59 |
| 3.2.3 Morbidität..... | 60 |
| 3.2.4 Lebensqualität | 60 |
| 3.2.5 Sicherheit | 60 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse..... | 65 |
| 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Dabrafenib und Trametinib..... | 65 |
| 4.2 LGG | 66 |
| 4.2.1 Design und Methodik der Studie | 66 |
| 4.2.2 Mortalität..... | 67 |
| 4.2.3 Morbidität..... | 67 |
| 4.2.4 Lebensqualität | 67 |
| 4.2.5 Sicherheit | 68 |

| | |
|---|----|
| 4.3 HGG | 69 |
| 4.3.1 Design und Methodik der Studie | 69 |
| 4.3.2 Mortalität..... | 70 |
| 4.3.3 Morbidität..... | 70 |
| 4.3.4 Lebensqualität | 70 |
| 4.3.5 Sicherheit | 70 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 71 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung | 72 |
| Referenzen | 75 |
| Anhang | 77 |
| Dosierungsschemata gemäß Fachinformation | 77 |
| WHO-Klassifikation von ZNS-Tumoren (2016) | 78 |
| WHO-Klassifikation von Gliomen (2021)..... | 79 |
| Angepasste RANO-Kriterien der Studie G2201 | 80 |
| Gesamtansprechrates..... | 82 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis | 10 |
| Tabelle 2: Charakterisierung der Studien G2201 und X2101 | 11 |
| Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studien G2201 und X2101 | 18 |
| Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Dabrafenib + Trametinib und der Kontrolle Chemotherapie (Carboplatin + Vincristin)..... | 20 |
| Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien G2201 und X2101 | 23 |
| Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie G2201..... | 29 |
| Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie X2101, Teil C und D..... | 29 |
| Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie G2201, LGG-Kohorte..... | 31 |
| Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie G2201, LGG-Kohorte | 31 |
| Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, ITT-Population (Datenschnitt: 29.12.2020) | 32 |
| Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, ITT-Population (Datenschnitt: 29.12.2020)..... | 33 |
| Tabelle 12: Begleitmedikation, Unterschiede zwischen den Armen ≥ 15 %; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population | 36 |
| Tabelle 13: Folgetherapien; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)..... | 37 |
| Tabelle 14: Zusammenfassung der UE; Studie G2201, LGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.12.2020) | 38 |
| Tabelle 15: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie G2201, LGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.12.2020)..... | 39 |
| Tabelle 16: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie G2201, LGG-Kohorte, Sicherheitspopouation (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.12.2020)..... | 47 |
| Tabelle 17: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie G2201, LGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.12.2020) | 50 |
| Tabelle 18: UESI; Studie G2201, LGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.12.2020)..... | 51 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 19: Allgemeine Angaben; Studie G2201, HGG-Kohorte (Datenschnitt: 28.04.2023) | 55 |
| Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)..... | 55 |
| Tabelle 21: Begleitmedikation; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023) | 58 |
| Tabelle 22: Folgetherapien, Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)..... | 58 |
| Tabelle 23: Gesamtüberleben; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023) | 59 |
| Tabelle 24: Zusammenfassung der UE; Studie G2201, HGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) | 60 |
| Tabelle 25: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie G2201, HGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) | 60 |
| Tabelle 26: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie G2201, HGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023)..... | 62 |
| Tabelle 27: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie G2201, HGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) | 62 |
| Tabelle 28: UESI; Studie G2201, HGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) | 63 |
| Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien zu LGG (Studien G2201, LGG-Kohorte, und X2101) | 73 |
| Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu HGG (Studie G2201, HGG-Kohorte)..... | 74 |
| Tabelle 31: Gesamtansprechrate, Beurteilung des Ansprechens durch zentrales unabhängiges Reviewkomitee; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)..... | 82 |
| Tabelle 32: Gesamtansprechrate, Beurteilung des Ansprechens durch zentrales unabhängiges Reviewkomitee; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)..... | 82 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023) | 59 |
| Abbildung 2: Dosierungsschema nach Körpergewicht von Dabrafenib | 77 |
| Abbildung 3: Dosierungsschema nach Körpergewicht von Trametinib..... | 77 |
| Abbildung 4: WHO-Klassifikation von ZNS-Tumoren (2016) | 78 |
| Abbildung 5: WHO-Klassifikation von Gliomen 2021..... | 79 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|---|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| CR | Vollständiges Ansprechen (Complete Remission) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HGG | Hochgradig malignes Gliom (High-Grade Glioma) |
| HR | Hazard Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-to-Treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| LGG | Niedriggradig malignes Gliom (Low-Grade Glioma) |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| N | Anzahl |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Response) |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival) |
| pHGG | pädiatisches hochgradig malignes Gliom |
| PR | Partielles Ansprechen (Partial Remission) |
| PROMIS PGH 7+2 | Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Pediatric Global Health 7+2 |
| PS | Performance Status |
| PT | Preferred Term |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RANO | Response Assessment in Neuro-Oncology |
| RAPNO | Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Hintergrund

Dabrafenib und Trametinib sind zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dabrafenib und Trametinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zu den Wirkstoffen Dabrafenib und Trametinib in seiner Sitzung am 23. Juli 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. April 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. August 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Dabrafenib (Finlee®) in Kombination mit Trametinib (Spexotras®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikationen [14,15]:

- Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen (kurz: LGG, Erstlinie und Folgelinien).
- 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 (kurz: HGG, nach mindestens einer Vortherapie).

Gemäß Fachinformation werden Dabrafenib und Trametinib bei beiden Anwendungsgebieten ausschließlich in Kombination angewendet. Die zugelassene Dosierung richtet sich für beide Wirkstoffe nach dem Körpergewicht (siehe Anhang). Dabrafenib wird zweimal täglich angewendet, Trametinib einmal täglich.

Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

| Studiename (Nummer) | Studie mit Dossier vom pU eingereicht | Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet | Studie relevant für die Nutzen- bewertung | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|-----------------|
| Studien zu Dabrafenib und Trametinib | | | | |
| CDRB436G2201 (G2201) ¹⁾ | Ja | Ja | Ja | - |
| CTMT212X2101 (X2101) ²⁾ | Ja | Ergänzend | Ja | - |

¹⁾ Zulassungsrelevante Hauptstudie gemäß EPAR.

²⁾ | Zulassungsrelevante ergänzende Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen denjenigen Studien, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren. Die einarmige Studie X2101 wurde vom pU ergänzend dargestellt und wird zur Nutzenbewertung herangezogen, da sie vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit LGG untersucht. Hingegen wurden in der Studie G2201, LGG-Kohorte, nicht systemisch vorbehandelte Personen mit LGG eingeschlossen.

Zur Nutzenbewertung für Dabrafenib und Trametinib herangezogene Unterlagen

- Dossiers des pU zu Dabrafenib und Trametinib [12] bzw. [13]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3] bzw. [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien CDRB436G2201 (kurz G2201) und CTMT212X2101 (X2101) [8,9,10,11]
- Fachinformation zu Dabrafenib und Trametinib [14,15]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Dabrafenib und Trametinib basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie CDRB436G2201 (kurz G2201) und Teil C und D der Studie CTMT212X2101 (kurz X2101). Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 2 bis 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien G2201 und X2101

| Charakteristikum | Studie G2201 | Studie X2101, Teil C und D |
|---------------------------------|---|---|
| Design und Studienablauf | <p>Multizentrischen Phase-II-Studie mit 2 Kohorten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedriggradige Gliome, nicht vorbehandelt (LGG-Kohorte), RCT • Hochgradige Gliome, vorbehandelt (HGG-Kohorte), einarmige Studie <p>LGG-Kohorte Offener, aktiv-kontrollierter RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Evaluation des Behandlungseffekts von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Chemotherapie (Carboplatin + Vincristin), • bei Kindern und Jugendlichen (≥ 12 Monate bis < 18 Jahre) mit einem fortschreitenden inoperablen BRAF-V600-Mutation-positivem LGG, bei denen eine erste systemische Behandlung aufgrund des Risikos einer neurologischen Beeinträchtigung bei Fortschreiten der Erkrankung erforderlich ist (nach chirurgischer Entfernung und bei inoperablen Fällen). <p><u>Studienperioden</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Screening (Tag -28 bis -1) Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Dabrafenib + Trametinib und Carboplatin + Vincristin. 2. Behandlung (siehe Charakterisierung der Intervention) <ul style="list-style-type: none"> ○ Dabrafenib + Trametinib <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung bis zum Auftreten eines Abbruchkriteriums²⁾. ▪ Bei Tumorprogression Fortführung der Intervention möglich. ○ Chemotherapie (Carboplatin + Vincristin) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 Wochen Induktionstherapie mit anschließender 2-wöchiger Therapiepause, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 8 Zyklen à 6 Wochen. ▪ Behandlung sollte bei Verträglichkeit für die geplante Dauer erfolgen bzw. bis zum Auftreten eines Abbruchkriteriums²⁾. ▪ Bei zentral bestätigter Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien war ein Cross-over erlaubt. | <p>Offene Phase-I/II-Studie Zur Evaluation von Sicherheit, Pharmakokinetik und klinischer Aktivität von Trametinib bzw. Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren (nach mind. einer Vortherapie).</p> <p>Die Studie besteht aus 4 Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil A: Dosisfindung von Trametinib bei Kindern und Jugendlichen (≥ 12 Monate bis < 18 Jahre) mit soliden Tumoren und vermuteter Aktivierung des MAPK-Signalwegs. • Teil B: Evaluation von Sicherheit, Pharmakokinetik und klinischer Aktivität von Trametinib bei Kindern und Jugendlichen (≥ 1 Monate bis < 18 Jahre) mit Neuroblastom, BRAF-Fusion-positivem LGG, NF1-assoziiertem plexiformem Neurofibrom bzw. BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren. • Teil C: Dosisfindung für Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen (≥ 12 Monate bis < 18 Jahre) mit BRAF-V600-Mutation-positiven soliden Tumoren. • Teil D: Evaluation von Sicherheit, Verträglichkeit und klinischer Aktivität von Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen (≥ 12 Monate bis < 18 Jahre) mit BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren (LGG und LCH). <p>→ Teil C und D untersuchen die Fachinformation-konforme Kombination von Dabrafenib + Trametinib in pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Gliomen und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> |

| Charakteristikum | Studie G2201 | Studie X2101, Teil C und D |
|------------------|---|---|
| | <p>3. Follow-ups</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Safety-Follow-up: UE-Erhebung bis 30 Tage nach letzter Dosis. ○ Post-Treatment-Follow-up: Tumorevaluation und Erhebung weiterer Endpunkte bis Progression. ○ Survival-Follow-up (alle 12 Wochen, mind. 2 Jahre nach Behandlungsbeginn der letzten Person, Studienende). <p>HGG-Kohorte Einarmige Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Untersuchung des Behandlungseffekts von Dabrafenib + Trametinib, • bei Kindern und Jugendlichen (≥ 12 Monate bis < 18 Jahre) mit einem rezidiertem oder refraktärem BRAF-V600-Mutation-positiven HGG nach mind. einer vorhergehenden Therapielinie. <p><u>Studienperioden</u> (analog zur LGG-Kohorte)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Screening (Tag -28 bis -1) 2. Behandlung (siehe Charakterisierung der Intervention): Dabrafenib + Trametinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlung bis zum Auftreten eines Abbruchkriteriums². ○ Bei Tumorprogression war Fortführung der Intervention möglich. 3. Follow-ups: <ul style="list-style-type: none"> ○ Safety-Follow-up: UE-Erhebung bis 30 Tage nach letzter Dosis. ○ Post-Treatment-Follow-up: Tumorevaluation und Erhebung weiterer Endpunkte bis Progression. ○ Survival-Follow-up (mind. 2 Jahre nach Behandlungsbeginn der letzten Person, finaler Datenschnitt) <p>Studienende und Rollover-Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie wurde als beendet angesehen, nachdem die zuletzt eingeschlossene Person für mind. 2 Jahre in der Studie beobachtet wurde bzw. die Studie vorzeitig beendet hatte. | <p><u>Studienperioden</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Screening (Tag -14 bis -1) 2. Behandlung (siehe Charakterisierung der Intervention): Dabrafenib + Trametinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Mind. 28 Tage. ○ Weiterführung der Therapie möglich. ○ Behandlung bis zum Auftreten eines Abbruchkriteriums³. 3. Follow-ups <ul style="list-style-type: none"> ○ Safety-Follow-up: UE-Erhebung bis 30 Tage nach letzter Dosis. ○ Post-Study-Treatment-Follow-up: Nach Therapieabbruch für 2 Jahre. <p>Studienende und Rollover-Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie wurde als beendet angesehen, nachdem die zuletzt eingeschlossene Person für mind. 6 Monate in der Studie beobachtet worden war bzw. die Studie vorzeitig beendet hatte. • Nach Beendigung der Studie konnten die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms an einer Rollover-Studie (CDRB436G2401) zur weiteren Behandlung mit Dabrafenib und/oder Trametinib und Langzeitnachbeobachtung teilnehmen |

| Charakteristikum | Studie G2201 | Studie X2101, Teil C und D |
|-------------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Nach Beendigung der Studie konnten die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms an einer Rollover-Studie (CDRB436G2401) zur weiteren Behandlung mit Dabrafenib und/oder Trametinib und Langzeitnachbeobachtung teilnehmen. | |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Personen in einem Alter von ≥ 12 Monaten bis < 18 Jahren. Zum Zeitpunkt der Einschreibung müssen Personen < 6 Jahre mind. 7 kg und Personen ≥ 6 Jahre mind. 10 kg wiegen. Therapielinie: <ul style="list-style-type: none"> LGG-Kohorte: Personen mit Progression nach chirurgischer Resektion oder Personen mit nicht-resezierbarem Tumor und Notwendigkeit zur systemischen Erstlinientherapie aufgrund des Risikos neurologischer Einschränkungen bei Progression. HGG-Kohorte: Rezidiv, Progress oder Nichtansprechen auf die Erstlinientherapie bestehend aus dem bestmöglichen chirurgischen Eingriff (Biopsie oder Resektion) mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie. Art des Glioms: <ul style="list-style-type: none"> LGG-Kohorte: Lokal durch Prüfpersonal bestätigte histologische LGG-Diagnose (Grad I o. II gemäß WHO-Klassifikation 2016).¹⁾ HGG-Kohorte: Lokal histologisch bestätigtes pHGG (Grad III o. IV gemäß WHO-Klassifikation 2016), einschl. anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom und anaplastischem Gangliogliom. Lokal bestimmte und zentral bestätigte messbare Erkrankung. BRAF-V600-Mutation-positiver Tumor. Verfügbarkeit von Tumorgewebe für Bestätigung des BRAF-Mutationsstatus (beide Kohorten) und Histopathologie (HGG-Kohorte). Karnofsky-/Lansky-PS ≥ 50 %. Adäquate Knochenmarkfunktion ohne Unterstützung durch Wachstumsfaktoren, definiert anhand ANC, Thrombozytenzahl und Hämoglobin-Wert. | <p>Wesentliche Einschlusskriterien (Teil C und D)</p> <ul style="list-style-type: none"> Personen in einem Alter von ≥ 12 Monaten bis < 18 Jahren. Rezidiv nach bzw. Refraktärität gegenüber allen potentiell kurativen Standardbehandlungen oder mit einer Erkrankung, für welche es keine bekannten kurativen Therapieansätze (Chirurgie, Radiotherapie, Chemotherapie) gibt. Personen, die sich von den akuten toxischen Wirkungen aller vorherigen Chemo-, Immun- oder Strahlentherapien vor der Aufnahme in die Studie auf einen Grad ≤ 1 erholt haben. Karnofsky-/Lansky-PS ≥ 50 %. Adäquate Nierenfunktion, definiert als eGFR (gemäß Schwartz-Formel) o. radioisotopen GFR o. anhand des Serum-Kreatinin-Werts. Adäquate Leberfunktion, definiert anhand von Gesamt-Bilirubin und Alanin-Aminotransferase. Adäquate Herzfunktion, definiert anhand LVEF und QTcF-Intervall. Adäquater Blutdruck. <p>Zusätzliche Einschlusskriterien für Teil C</p> <ul style="list-style-type: none"> BRAF-V600-Mutation-positiver Tumor. Messbare Erkrankung. Adäquate Knochenmarkfunktion definiert anhand ANC, Thrombozytenzahl, Hämoglobin-Wert und Prothrombinzeit. <p>Zusätzliche Einschlusskriterien für Teil D</p> <ul style="list-style-type: none"> Messbare Erkrankung. Rezidiertes oder refraktäres BRAF-V600-Mutation-positives LGG oder BRAF-V600-Mutation-positive LCH. Adäquate Knochenmarkfunktion. |

| Charakteristikum | Studie G2201 | Studie X2101, Teil C und D |
|------------------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Adäquate Nierenfunktion, definiert als eGFR (gemäß Schwartz-Formel) o. radioisotopen GFR o. anhand des Serum-Kreatinin-Werts. • Adäquate Leberfunktion, definiert anhand von Gesamt-Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase. • Adäquate Herzfunktion, definiert anhand LVEF und QTcF-Intervall. • Bei Behandlung mit Kortikosteroiden muss die Patientin / der Patient für mind. 7 Tage vor der ersten Studienbehandlung eine stabile oder abnehmende Dosis erhalten haben. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Malignität als BRAF-V600-mutiertes HGG oder LGG. • Vorbehandlung mit Dabrafenib bzw. einem anderen RAF-Inhibitor, Trametinib bzw. einem anderen MEK-Inhibitor o. einem ERK-Inhibitor. • Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ○ LGG-Kohorte: Behandlung mit einer systemischen antineoplastischen Therapie (Chemotherapie, Immuntherapie, Therapie mit einem Biologikum oder Vakzin) oder einem Medikament, das sich noch in klinischer Prüfung befindet, vor Studieneinschluss. ○ HGG-Kohorte: Behandlung mit einer Krebstherapie (Chemotherapie mit verzögerter Toxizität, Immuntherapie, Therapie mit einem Biologikum oder Vakzin) oder Prüfpräparaten innerhalb von 3 Wochen vor erster Dosis Dabrafenib + Trametinib. • Strahlentherapie zur Behandlung von Gliomläsionen vor Studieneinschluss. • Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung mit bestätigter aktivierender RAS-Mutation oder BRAF-Genfusion (z. B. BRF-KIAA1549) oder bekannte NF1-Diagnose. • Bestehende Toxizität CTCAE-Grad > 2 bedingt durch eine vorausgehende antineoplastische Behandlung einschl. einer größeren Operation; ausgenommen sind Toxizitäten, die nach Einschätzung des Prüfpersonals vor dem Hintergrund des Sicherheitsprofils der Studienbehandlung nicht relevant sind (z. B. Alopezie und/oder | <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer anderen malignen Krebserkrankung einschl. reseziertem nicht-melanomatösem Hautkrebs. • Behandlung eines NF1-assoziierten Tumor der Sehbahn. • Vorbehandlung mit Dabrafenib bzw. einem anderen BRAF-Inhibitor, Trametinib bzw. einem anderen MEK- o. ERK-Inhibitor (in Teil C und Teil D war eine vorherige Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor erlaubt, wenn die Patientin / der Patient nach Einschätzung des Prüfpersonals von der Therapie profitierte). • Personen mit einer NF1-bedingten zerebralen Gefäßanomalie in der Vergangenheit. • Personen mit NF1, die aktiv eine Therapie für den Sehnerventumor erhalten. • Jede schwerwiegende und/oder instabile vorbestehende medizinische, psychiatrische oder andere Erkrankung, die die Sicherheit der Patientin / des Patienten, die Erteilung der Einwilligung nach Aufklärung oder die Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen könnte. • Verbotene Begleitmedikation. • Medikamente zur Behandlung einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion. • Aktive Leber- oder Gallenerkrankung. • Vorgeschichte eines hepatischen Sinusoidobstruktionsyndroms (venoocclusive Erkrankung) innerhalb der letzten 3 Monate. • Vorgeschichte einer heparin-induzierte Thrombozytopenie, interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis, Okklusion der Netzhautvene. • Symptomatische/Unbehandelte leptomeningeale Metastasen, Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression (Ausnahme: primärer ZNS-Tumor o. NF1-assoziiertes plexiformes Neurofibrom). |

| Charakteristikum | Studie G2201 | Studie X2101, Teil C und D |
|------------------|--|--|
| | <p>Neuropathie aufgrund einer Platin- oder Vincaalkaloid-basierten Chemotherapie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autologe oder allogene Stammzelltransplantation innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Personen mit Anzeichen einer aktiven Graft-versus-Host-Disease sollen ausgeschlossen werden. • Vorgeschichte oder bestehende Diagnose einer klinisch signifikanten oder nicht beherrschten Herzerkrankung, einschließlich <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzinfarkt (innerhalb der letzten 6 Monate); ○ unkontrollierte kongestive Herzinsuffizienz; ○ instabile Angina pectoris (innerhalb der letzten 6 Monate); ○ klinisch signifikante (symptomatische) oder bekannte, unkontrollierte Herzrhythmusstörung; ○ Koronarangioplastie oder Stentimplantation (innerhalb der letzten 6 Monate); ○ intrakardialer Defibrillator; ○ anomale Morphologie der Herzklappen (≥ Grad 2). • Unkontrollierte Erkrankung (z. B. Diabetes mellitus, Hypertonie, Lebererkrankung oder unkontrollierte Infektion), psychische Störung oder familiäre, soziologische oder geografische Situation, die die Compliance mit dem Studienprotokoll beeinträchtigen könnte; fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit, den Abläufen des Studienprotokolls zu folgen. • Vorliegen einer aktiven gastrointestinalen Erkrankung oder eines anderen Zustands (z. B. Resektion des Dün- oder Dickdarms), die die Absorption von Medikamenten beeinträchtigen würde. • Vorgeschichte oder bestehende Anzeichen eines Netzhautvenenverschlusses oder einer Retinopathia centralis serosa. | <ul style="list-style-type: none"> • Bestehende Toxizität CTCAE-Grad > 2 durch vorausgehende Tumorbehandlung (außer Alopezie). • Vorliegen einer aktiven gastrointestinalen Erkrankung oder eines anderen Zustands (z. B. Resektion des Dün- oder Dickdarms), die die Absorption von Medikamenten beeinträchtigen würde. • Vorgeschichte o. derzeitige Anzeichen eines kardiovaskulären Risikos <ul style="list-style-type: none"> ○ gemessen anhand QT-Interval; ○ klinisch signifikante (symptomatische) oder bekannte, unkontrollierte Herzrhythmusstörung; ○ akute Koronarsynndrome (einschl. Myokardinfarkt o. instabile Angina pectoris), Koronarangioplastie oder Stenting in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung; ○ Vorgeschichte oder Anzeichen einer aktuellen ≥ Class II Herzinsuffizienz; ○ intrakardialer Defibrillator; ○ abnorme Morphologie der Herzklappen (≥ Grad 2); ○ Behandlungsrefraktärer Bluthochdruck. |

| Charakteristikum | Studie G2201 | Studie X2101, Teil C und D |
|---|---|--|
| Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten | LGG-Kohorte Gescreent gesamt: N = 121 Eingeschlossen: N = 110 Intervention: N = 73 Kontrolle: N = 37 HGG-Kohorte Gescreent gesamt: N = 46 Eingeschlossen: N = 41 | In die Studie eingeschlossene Personen: Teil C (N = 18) <ul style="list-style-type: none"> • BRAF-Mutation-positives LGG: n = 14 • BRAF-Mutation-positives HGG: n = 2 • BRAF-Mutation-positive LCH: n = 2⁴⁾ Teil D (N = 30) <ul style="list-style-type: none"> • BRAF-Mutation-positives LGG: n = 20 • BRAF-Mutation-positive LCH: n = 10⁴⁾ Für die Nutzenbewertung sind nur Personen mit Gliomen (LGG und HGG) relevant (Teil C: n = 16; Teil D: n = 20; insgesamt N = 36). |
| Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte | Studienzentren 58 Zentren in 20 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA. Studienzeitraum <u>LGG-Kohorte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person aufgenommen: 05.09.2018 • Letzte Person aufgenommen: 02.12.2020 • Beendigung der Studie durch letzte Person: 28.04.2023 <u>HGG-Kohorte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person erste Visite: 28.12.2017 • Letzte Person erste Visite: 17.08.2020 • Letzte Person letzte Visite: 28.04.2023 <u>Beide Kohorten</u> <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalysen: 07.03.2019⁵⁾ und 24.07.2019 • 1. Datenschnitt (geplant): 23.08.2021 (geplant nach 32 Wochen Behandlung) • 2. Datenschnitt (auf Anraten der FDA): 05.04.2022 • 3. Datenschnitt (final): 28.04.2023 | Studienzentren 16 Zentren in 5 Ländern: Australien, Frankreich, Kanada, UK, USA. Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person erste Visite: 15.01.2015 • Letzte Person letzte Visite: 29.12.2020 (finaler Datenschnitt) |

| Charakteristikum | Studie G2201 | Studie X2101, Teil C und D |
|---|---|--|
| Endpunkte gemäß Studienprotokoll | <p>Primärer Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR), bewertet durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates, bewertet durch das Prüfpersonal. • Dauer des Ansprechens, bewertet durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee und das Prüfpersonal. • Progressionsfreies Überleben, bewertet durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee und das Prüfpersonal. • Zeit bis zum Ansprechen, bewertet durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee und das Prüfpersonal. • Klinische Nutzenrate, bewertet durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee und das Prüfpersonal. • Gesamtüberleben. • Nur LGG-Kohorte: 2-Jahres-Überlebensrate. • Sicherheit und Verträglichkeit. • Fragebogen zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib. • Pharmakokinetik von Dabrafenib, seiner Metaboliten u. Trametinib. • Nur LGG-Kohorte: Eltern-/Betreuerversion des PROMIS PGH 7+2. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weitere pharmakokinetische Parameter. • Veränderung der sexuellen Entwicklung gemäß Tanner-Stadium. • Veränderung der Skelettreife (erhoben anhand von Körpergröße und Veränderung der Epiphysenfugen von Tibia und Handgelenk). • Häufigkeit epileptischer Anfälle (gemäß UE-Erhebung o. Anfalls-Tagebücher). • Biomarkeranalyse (anhand von Biopsie-Material und cfDNA). | <p>Primärer Endpunkt Bestimmung der sicheren und tolerierbaren Dosis von Trametinib für die Behandlung pädiatrischer Patienten und Patientinnen (inkl. UE).</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der sicheren und tolerierbaren Dosis von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib für die Behandlung pädiatrischer Patienten und Patientinnen. • Pharmakokinetik von Trametinib sowie der Kombinationstherapie Trametinib und Dabrafenib. • Sicherheit und Verträglichkeit von Trametinib sowie der Kombinationstherapie Trametinib und Dabrafenib. • Bewertung Anti-Tumor-Aktivität / Ansprechen von Trametinib sowie der Kombinationstherapie Trametinib und Dabrafenib. • Fragebogen zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib. <p>Explorativer Endpunkt Biomarkeranalyse</p> |

¹⁾ Es liegt zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung eine aktuellere WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2021 vor, bei dieser wird u. a. zwischen Tumoren bei Kindern und Erwachsenen unterschieden, die verwendete Klassifikation ist im Anhang dargestellt.

- ²⁾ Studie G2201: Abbruch der Studienmedikation bei Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien; Verlust des klinischen Nutzens (nur bei der Intervention); Auftreten einer inakzeptablen Toxizität; Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie; Tod; Therapiebeendigung durch Prüfpersonal oder Patientin/Patient bzw. Erziehungsberechtigten; Lost to Follow-up; oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.
- ³⁾ Studie X2101: Abbruch der Studienmedikation bei Tumorprogression; Verlust des klinischen Nutzens; Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (inkl. Abbruchkriterien für die Leberchemie); Tod; Rückzug der Einwilligungserklärung; Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie; schwerwiegenden Abweichungen vom Prüfplan, die zu einem erheblichen Risiko für die Sicherheit der Patientin / des Patienten führen; Dosisverzögerung aufgrund von Toxizität im Zusammenhang mit der Studienbehandlung von > 28 Tagen; Begleiterkrankung, die eine weitere Verabreichung der Studienbehandlungen verhindert; oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.
- ⁴⁾ Dieser Datenschnitt wird im klinischen Studienbericht nicht erwähnt.

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl; cfDNA: Zell-freie DNA; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FDA: U.S. Food and Drug Administration; HGG: Hochgradig malignes Gliom; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LCH: Langerhans-Zell-Histiozytose; NF1: Neurofibromatose Typ 1; pHGG: pädiatrisches hochgradig malignes Gliom; PROMIS PGH 7+2: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Pediatric Global Health 7+2; PS: Performance Status; QTcF: QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Protokolländerungen

In der Studie G2201 wurden 5 Änderungen des Originalprotokolls vom 02.11.2015 vorgenommen, in der Studie X2101 wurden 9 Änderungen des Originalprotokolls vom 09.10.2013 vorgenommen. Bei der Studie G2201 wurden 4 relevante Änderungen nach Einschluss des ersten Kindes in die Studie vorgenommen, bei der Studie X2101 waren es 8 Änderungen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studien G2201 und X2101

| Amendment | Wesentliche Änderungen der Studie G2201 | Amendment | Wesentliche Änderungen der Studie X2101 |
|-----------------------------|---|-----------------------------|--|
| Version 2 vom 23.02.2018 | <ul style="list-style-type: none"> Ergänzung der LGG-Kohorte. Ergänzung, dass Dabrafenib als dispergierbare Tablette vorliegen soll. | Version 2 vom 14.04.2015 | Keine relevanten Änderungen. |
| Version 3 vom 07.08.2018 | <ul style="list-style-type: none"> Einschlusskriterien: Ergänzung, dass auch Kinder zwischen ≥ 12 Monate und < 6 Jahren an der Studie teilnehmen können, da die empfohlene Dosis für Dabrafenib + Trametinib festgelegt wurde. LGG-Kohorte: Ausschluss von Kindern, die bereits systemisch oder mit Radiotherapie vorbehandelt wurden. Ergänzung, dass Tumoransprechen von einem zentralen, unabhängigen Reviewkomitee bewertet werden soll. | Version 3 vom 15.01.2016 | <ul style="list-style-type: none"> Erweiterung der Beschreibung von Teil 3 um die empfohlene Dabrafenib-Dosierung der Phase II aufzunehmen. Aktualisierung der Sicherheitsinformationen aus Kombinationsstudien mit Erwachsenen. |
| | | Version 4 vom 20.09.2016 | Keine relevanten Änderungen. |

| Amendment | Wesentliche Änderungen der Studie G2201 | Amendment | Wesentliche Änderungen der Studie X2101 |
|---|---|-----------------------------|---|
| Version 4 vom 11.03.2019 (Bis dahin eingeschlossene Personen: LGG: n = 14; HGG: n = 15) | <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzl. Interimsanalyse für Sicherheitsendpunkte für jugendliche Patientinnen und Patienten mit HGG (≥ 12 bis < 18 Jahre) auf Anraten einer Behörde. • Ergänzung, dass Trametinib-Dosierung nicht nur vom Gewicht, sondern auch vom Alter der Personen abhängt. • Zusammenfassung von cuSCC, Keratoakanthomen, nicht-kutanen, behandlungsbedürftigen Malignomen (außer cuSCC-Keratoakanthomen und BCC) und neuen primären malignen Melanomen zu einem UESI "Neue primäre/ sekundäre Malignität". | Version 5 vom 08.03.2017 | Ergänzung des Teils D um zwei BRAF-V600-Mutation-positive Kohorten (LGG, LCH) nach Vereinbarung mit der FDA. |
| | | Version 6 vom 17.09.2018 | Keine relevanten Änderungen. |
| | | Version 7 vom 04.04.2019 | Zusätzliche Interimsanalyse auf Anraten einer Behörde. |
| | | Version 8 vom 23.01.2020 | <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung der Mindeststudiendauer von 12 auf 6 Monate. • Umstellung in der Darreichungsform Dabrafenib (Pulver) und Trametinib (0,125mg-Tabletten) aufgrund beendeter Herstellung. |
| Version 5 vom 29.11.2019 (Bis dahin eingeschlossene Personen: LGG: n = 44; HGG: n = 26) | Klarstellung, dass bei Personen mit LGG der erste Tag der Cross-over-Therapie innerhalb von 90 Tagen nach der Progression erfolgen muss. | Version 9 vom 21.08.2020 | Ergänzung der aktualisierten RANO-Kriterien für LGG. |

Abkürzungen: BCC: Basalzellkarzinom; cuSCC: kutanes Plattenepithelkarzinom; FDA: U. S. Food and Drug Administration; HGG: Hochgradig malignes Gliom; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; LCH: Langerhans-Zell-Histiozytose; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; UE(SI): Unerwünschtes Ereignis (von besonderem Interesse).

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Dabrafenib + Trametinib und der Kontrolle Chemotherapie (Carboplatin + Vincristin)

| Studie G2201 | | Studie X2101, Teil C und D |
|---|--|---|
| Dabrafenib + Trametinib | Chemotherapie (Carboplatin + Vincristin) | Dabrafenib + Trametinib |
| <p>LGG- und HGG-Kohorte Dabrafenib (2 x tägl.) + Trametinib (1 x tägl.), orale Gabe Alters- und gewichtsabhängig gemäß folgendem Schema: <u>Dabrafenib (jeweils aufgeteilt auf zwei Dosen):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 12 Jahre: 5,25 mg/kg/Tag (als dispergierbare Tablette zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Personen ≥ 16 kg auch als Kapsel) • ≥ 12 Jahre: 4,5 mg/kg/Tag (als dispergierbare Tablette zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Personen ≥ 19 kg auch als Kapsel) <p>Max. Tagesdosis: 300 mg</p> <p><u>Trametinib:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 6 Jahre: 0,032 mg/kg/Tag (als Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung; bei Personen ≥ 26 kg auch als Tablette) • ≥ 6 Jahre: 0,025 mg/kg/Tag (als Pulver zur Herstellung einer oralen Lösung; bei Personen ≥ 33 kg auch als Tablette) <p>Max. Tagesdosis: 2 mg</p> | <p>LGG-Kohorte Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin, intravenöse Gabe Bestehend aus einer Induktionstherapie von 10 Wochen mit anschließender 2-wöchiger Therapiepause, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 8 Zyklen à 6 Wochen.</p> <p>Induktionstherapie (10 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin (175 mg/m²), 1 x wöchentl. (am selben Tag wie Vincristin) als intravenöse Infusion in den Wochen 1–4 sowie 7–10. • Vincristin (1,5 mg/m²; bei Kindern < 12 Jahre: 0,05 mg/kg), 1 x wöchentl. als intravenöse Bolus-Infusion in den Wochen 1–10. • Eine Höchstdosis von 2,0 mg Vincristin durfte nicht überschritten werden. <p>Erhaltungstherapie 8 Zyklen (jeweils bestehend aus 4 Wochen Chemotherapie, gefolgt von 2 Wochen Pause):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin (175 mg/m²), 1 x wöchentl. als intravenöse Infusion in den Wochen 1–4 eines jeden Zyklus. • Vincristin (1,5 mg/m²; bei Kindern < 12 Jahre: 0,05 mg/kg), 1 x wöchentl. als intravenöse Bolus-Infusion in den Wochen 1–3 eines jeden Zyklus. • Eine Höchstdosis von 2,0 mg Vincristin durfte nicht überschritten werden. | <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib (als Kapsel oder dispergierbare Tablette) jeweils 2 x tägl. zur oralen Einnahme. • Trametinib (als Tablette oder Lösung) jeweils 1 x tägl. zur oralen Einnahme. <p>Dosierung jeweils alters- und gewichtsadaptiert in Abhängigkeit von der im jeweiligen Studienteil vorgegebenen Dosis.</p> <p><u>Teil C:</u> Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib, Dosisescalationsphase in folgenden Dosierungen¹⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib: 50 % RP2D²⁾ • Trametinib: 0,025 mg/kg/Tag • Dabrafenib: 100 % RP2D • Trametinib: 0,025 mg/kg/Tag • Dabrafenib: 100 % RP2D • Trametinib: 0,032 mg/kg/Tag <p><u>Teil D:</u> Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib, krankheitsspezifische Expansionsphase in den folgenden Dosierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5,25 mg/kg/Tag für Personen < 12 Jahre ○ 4,5 mg/kg/Tag für Personen ≥ 12 Jahre • Trametinib: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,032 mg/kg/Tag für Personen < 6 Jahre ○ 0,025 mg/kg/Tag für Personen ≥ 6 Jahre |

| Studie G2201 | | Studie X2101, Teil C und D |
|--|---|--|
| Dabrafenib + Trametinib | Chemotherapie (Carboplatin + Vincristin) | Dabrafenib + Trametinib |
| <p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassungen (Reduzierung, Wiedererhöhung) und Therapieunterbrechungen einer oder beider Substanzen waren erlaubt. • Es gab Vorgaben zu Dosisanpassungen bei bestimmten UE. • UE, bei denen Dosisänderungen nur für Dabrafenib erforderlich waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unkomplizierte Pyrexie ○ Uveitis • UE, bei denen Dosisänderungen nur für Trametinib erforderlich waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Netzhautvenenverschlüsse, retinale Pigmentepithelablösung ○ Verringerung der LVEF. <p>Abbruch Abbruch der Studienmedikation bei Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien; Verlust des klinischen Nutzens (nur bei der Intervention); Auftreten einer inakzeptablen Toxizität; Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie; Tod; Therapiebeendigung durch Prüfpersonal oder Patientin/Patienten bzw. Erziehungsberechtigten; Lost to Follow-up; oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p>Fortsetzung der Therapie bei Tumorprogression Bei Progression konnte die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib fortgesetzt werden, wenn sie nach Einschätzung des Prüfpersonals weiterhin von der Therapie profitierten, sie tolerierten und eine Einwilligungserklärung zur Fortsetzung der Therapie vorlag.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Zu Beginn der Induktionstherapie musste die absolute Neutrophilenzahl bei $\geq 1.000/\mu\text{l}$ und die Thrombozytenzahl bei $\geq 100.000/\mu\text{l}$ liegen. Auch die einzelnen Zyklen der Erhaltungstherapie durften erst begonnen werden, wenn die Blutzellzahlen diese Werte wieder erreicht hatten. • Die Behandlung sollte bei Verträglichkeit für die geplante Dauer von insges. ca. 60 Wochen erfolgen. <p>Dosisanpassungen Dosisanpassungen oder Therapieunterbrechungen einer oder beider Substanzen waren erlaubt.</p> <p>Abbruch Siehe Abbruchkriterien der Intervention.</p> <p>Cross-over bei Tumorprogression</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wechsel in die Interventionsgruppe (Dabrafenib + Trametinib) war bei zentral bestätigter Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien erlaubt. • Ein Cross-over war während Behandlungsphase und Follow-up-Phase erlaubt. | <p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil C: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dabrafenib durfte unter bestimmten Bedingungen auf die höhere Dosis (100 % RP2D) erhöht werden. ○ Trametinib durfte bei Kindern < 6 Jahren unter bestimmten Bedingungen auf die höhere Dosis erhöht werden (0,032 mg/kg/Tag). • Dosisanpassungen (Reduzierung, Wiedererhöhung) und Therapieunterbrechungen einer oder beider Substanzen waren erlaubt. • Es gab Vorgaben zu Dosisanpassungen bei bestimmten UE. • UE, bei denen Dosisänderungen nur für Dabrafenib erforderlich waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Milde bis moderate Pyrexie ○ Uveitis • UE, bei denen Dosisänderungen nur für Trametinib erforderlich waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Netzhautvenenverschlüsse, retinale Pigmentepithelablösung ○ Verringerung der LVEF ○ Pneumonitis und interstitielle Lungenerkrankung (Grad 4) <p>Abbruch Abbruch der Studienmedikation bei Tumorprogression; Verlust des klinischen Nutzens; Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (inkl. Abbruchkriterien für die Leberchemie); Tod; Rückzug der Einwilligungserklärung; Beginn einer weiteren antineoplastischen</p> |

| Studie G2201 | | Studie X2101, Teil C und D |
|--|--|---|
| Dabrafenib + Trametinib | Chemotherapie (Carboplatin + Vincristin) | Dabrafenib + Trametinib |
| | | Therapie; schwerwiegenden Abweichungen vom Prüfplan, die zu einem erheblichen Risiko für die Sicherheit die Patientin / des Patienten führen; Dosisverzögerung aufgrund von Toxizität im Zusammenhang mit der Studienbehandlung von > 28 Tagen; Begleiterkrankung, die eine weitere Verabreichung der Studienbehandlungen verhindert; oder Beendigung der Studie durch den Sponsor. |
| Erlaubte Begleitmedikation Supportive Begleittherapien (z. B. Bluttransfusionen, Antibiotika, Analgetika, Antiemetika, Antidiarrhoika, Antikoagulanzen) nach Bedarf. | | Erlaubte Begleitmedikation Supportive Begleittherapien (z. B. Bluttransfusionen, Antibiotika, Analgetika, Antiemetika, Antidiarrhoika). |
| Tumorresektion <ul style="list-style-type: none"> • LGG: Eine elektive chirurgische Tumorresektion von Tumorerläsionen sollte nicht vor zentral bestätigter Tumorprogression bzw. vor einer Beobachtungsdauer von mind. 36 Monaten stattfinden (je nachdem, was früher eintrat). • HGG: Eine elektive chirurgische Tumorresektion war erst nach einer mindestens 8-monatigen Behandlung oder einem radiologischen, durch das Prüfpersonal bestätigten Krankheitsprogress erlaubt. | | |
| Radiotherapie Eine elektive Radiotherapie von Tumorerläsionen war erst nach zentral bestätigter Tumorprogression oder nach einer Beobachtungsdauer von mind. 36 Monaten erlaubt (je nachdem, was früher eintrat). | | Nicht erlaubte Begleitmedikation Andere Krebstherapien. |
| Nicht erlaubte Begleitmedikation Andere Krebstherapien (außer chirurgische Tumorresektion u. Radiotherapie mit den o. g. Einschränkungen). | | |

¹⁾ Dosierungen entsprechen nur zum Teil der empfohlenen Dosis der Fachinformation.

²⁾ RP2D für Dabrafenib = Personen < 12 Jahre: 5,25 mg/kg/Tag; Personen ≥ 12 Jahre: 4,5 mg/kg/Tag.

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; RP2D: Empfohlene Phase-II-Dosis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden die Herstellerdossiers, die zugehörigen Studienberichte, die Studienprotokolle, die SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien G2201 und X2101

| Zusammenfassung der Endpunktbewertung | Kategorie | Berücksichtigung im Dossier des pU | | | Berücksichtigung in der Nutzenbewertung | | |
|--|----------------|------------------------------------|------------------|------------------|---|--------------------|-------|
| | | G2201 | | X2101 | G2201 | | X2101 |
| | | LGG | HGG | LGG | LGG | HGG | LGG |
| Gesamtüberleben | Mortalität | Ja | Ja | Ja ¹⁾ | Ja | Ja | Ja |
| Tumoransprechen • Gesamtansprechrates • Klinische Nutzenrate • Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens | Morbidity | Ja ²⁾ | Ja ²⁾ | Ja | Nein ³⁾ | Nein ³⁾ | Nein |
| Ja | | Ja | Ja ⁴⁾ | Nein | Nein | Nein | |
| Ja | | Ergänzend | - | Nein | Nein | Nein | |
| Progressionsfreies Überleben | | Ergänzend | Ergänzend | Ja ⁴⁾ | Nein | Nein | Nein |
| Krankheitssymptomatik mittels PROMIS PGH 7+2 | | Ja | Ja | Ja ⁴⁾ | Nein | Nein | Nein |
| Krankheitssymptomatik mittels PROMIS PGH 7+2 | | Ergänzend | - | - | Nein ⁵⁾ | - | - |
| Lebensqualität mittels PROMIS PGH 7+2 | Lebensqualität | Ergänzend | - | - | Nein ⁵⁾ | - | - |
| Unerwünschte Ereignisse | Sicherheit | Ja | Ja | Ja ²⁾ | Ja | Ja | Ja |

¹⁾ Gesamtüberleben wurde im Rahmen der Sicherheit erfasst.

²⁾ Primärer Endpunkt.

³⁾ Das Tumoransprechen wird in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant bewertet. Der primäre Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

⁴⁾ Nicht prädefiniert.

⁵⁾ Nicht auswertbar aufgrund zu geringer Rücklaufquoten in einem Arm (< 70 %) sowie großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %). Auf eine weitere Beschreibung des Endpunkts wird daher verzichtet.

Abkürzungen: -: nicht erhoben; HGG: Hochgradig malignes Gliom; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; PROMIS PGH 7+2: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Pediatric Global Health 7+2; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Gesamtüberleben (OS) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Studie G2201

- Zensierung: Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum letzten Zeitpunkt, an dem eine Person nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts).
- OS-Follow-up: Im Rahmen des Survival-Follow-ups wurden Daten zum Überleben für alle Personen bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Rückzug der Einwilligungserklärung im Abstand von jeweils 3 Monaten erhoben.

Studie X2101

- Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben.
- Post-Study-Treatment-Follow-up: Nach Therapieabbruch für 2 Jahre.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant bewertet. Der primäre Endpunkt der Studie G2201 (Tumoransprechen) wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Folgende Operationalisierungen wurden für die Studien G2201 und X2101 für das Tumoransprechen vorgelegt:

- Gesamtansprechrates (ORR): Anteil der Personen mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen.
- Klinische Nutzenrate: Anteil der Personen mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen.
- Zeit bis zum Ansprechen: Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR), wurde nur in der Studie G2201 als Endpunkt definiert.
- Dauer des Ansprechens: Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache.

In der Studie X2101 war lediglich die Gesamtansprechrates (ORR) prädefiniert.

Die Beurteilung des Ansprechens (CR, PR und stabile Erkrankung) erfolgte mit an die RANO-Kriterien [16] angelehnten Kriterien durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee (Studie G2201) und durch das Prüfpersonal (Studie G2201 und X2101). Die Kriterien zum Response Assessment in

Neuro-Oncology (RANO-Kriterien) umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden. Abweichend von den in der Literatur definierten RANO-Kriterien war in der Studie G2201 gemäß Protokoll eine Bewertung des klinischen Zustands für CR nicht erforderlich (Kriterien der in der Studie verwendeten Kriterien siehe Anhang). Für ein CR und PR mussten alle aufgeführten Kriterien erfüllt sein (UND-Verknüpfung) und 4 Wochen (Studie G2201) bzw. 4–8 Wochen (Studie X2101) später in einem erneuten Scan bestätigt werden, andernfalls wurde die Reaktion nur als stabile Erkrankung gewertet.

Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (PS), dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und WHO Performance Score. Für Kinder unter 16 Jahren wurde der Lansky-PS erhoben, für Kinder über 16 Jahren der Karnofsky-PS. Es wurden nur Kriterien für eine Verschlechterung definiert, nicht jedoch für eine Verbesserung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Die Erhebung und Bewertung der bildgebenden Verfahren durch ein unabhängiges Reviewkomitee und das Prüfpersonal wird als adäquat eingeschätzt. Es ist unklar, warum der klinische Zustand bei einem CR nicht als Kriterium herangezogen wird, da dieser gemäß Entwicklergruppe der RANO-Kriterien bei einem CR stabil oder verbessert sein muss und das Kriterium auch bei PR aufgeführt wird [16].

Patientenrelevanz

Für die Bewertung des Therapieansprechens sind bildgebende Verfahren, eine Beurteilung des klinischen Zustands und Angaben zum Einsatz von Kortikosteroiden notwendig.

Bei der Beurteilung radiologischer bildgebender Befunde durch medizinisches Fachpersonal besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten, daher sind bildgebende Verfahren nicht unmittelbar patientenrelevant. Eine Verbesserung des klinischen Zustands ist mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Reduktion der Symptomatik verbunden und somit patientenrelevant. Allerdings galt das Kriterium bereits bei einem stabilen Zustand als erfüllt. Das Erreichen eines stabilen klinischen Zustands wird im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen, insbesondere weil der Krankheitsverlauf bei LGG unterschiedlich verläuft [6]. Zudem wurde der klinische Zustand nur bei der Bewertung des PR mit einbezogen.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts wird als nicht gegeben eingestuft.

Validität

Die Beurteilung des Tumorsprechens und der Progression erfolgte anhand der RANO-Kriterien, die für Erwachsene entwickelt wurden. Sie unterscheiden sich zum Teil von den 2020 für die pädiatrische Population entwickelte Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO-Kriterien) von Erker [2] und Fangusaro [6]. Erker begründet den Bedarf an spezifischen Kriterien für Kinder mit Unterschieden zwischen pädiatrischen und erwachsenen hochgradigen Gliomen bei der Tumorbilologie, der Tumorklassifikation, der Wahrscheinlichkeit einer leptomeningealen Streuung und der Häufigkeit von nicht-erhöhenden Tumoren [2]. Es ist daher unklar, ob die RANO-Kriterien bei Kindern ausreichend valide sind. In einer Studie zu Tovorafenib bei Kindern mit LGG konnte allerdings gezeigt werden, dass sich die Ansprechraten bei der Anwendung beider Kriterien ähneln [7].

In verschiedenen Studien wurde bei der Anwendung der RANO-Kriterien eine Variabilität zwischen den Beobachtern festgestellt, da die Bewertung durch unregelmäßig geformte Tumore, Behandlungseffekte, multifokale Erkrankungen und der Schwierigkeit, nicht-erhöhende Tumorränder eindeutig zu definieren, beeinträchtigt wird. Mit den RANO-Kriterien für ein PR würden daher nicht alle Personen erfasst werden, die tatsächlich auf die Therapie ansprechen [2]. Durch

eine zentrale, studienzentrumunabhängige Bewertung wird versucht, eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte in der Studie G2201 u. a. anhand des Karnofsky- bzw. Lansky-PS. Es ist unklar, wann eine Verbesserung vorlag, da im Protokoll nur eine Verschlechterung definiert wurde (siehe Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“). Beide Instrumente wurden in der Publikation zu den RAPNO-Kriterien bei pädiatrischer HGG (pHGG) zur Erhebung des klinischen Zustands empfohlen [2]. Hingegen wurde im Rahmen der für Erwachsene entwickelten RANO-Kriterien ein eigenes Instrument zur Erhebung des klinischen Zustands (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology) entwickelt, da es laut den Autoren unklar ist, ob der Karnofsky-PS änderungssensitiv ist und den neurologischen Zustand ausreichend erfassen kann. Daher eigne sich der Karnofsky-PS nicht zur Erfassung des Therapieansprechens [1,16].

Die Validität des Endpunkts wird als unklar eingestuft.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Einschränkungen bei der Validität nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Progressionsfreies Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit ab der Randomisierung (Studie G2201, LGG-Kohorte) bzw. ab der ersten Dosis der Studienmedikation (Studie G2201, HGG-Kohorte; Studie X2101) bis zur Krankheitsprogression gemäß RANO-Kriterien oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die RANO-Kriterien umfassen bildgebende Verfahren, den klinischen Zustand der Patientin / des Patienten und den Einsatz von Kortikosteroiden (siehe Anhang). Eine Progression lag vor, wenn mindestens ein Kriterium erfüllt ist (ODER-Verknüpfung).

Eine klinische Verschlechterung wurde analog zu den RAPNO-Kriterien für Kinder mit HGG [2] definiert: Sie liegt im Ermessen des behandelnden Arztes, es wird jedoch empfohlen, einen Rückgang des Karnofsky-PS von 100 oder 90 auf 70 oder weniger, einen Rückgang von 80 oder weniger um mindestens 20 oder einen Rückgang von einem beliebigen Ausgangswert auf 50 oder weniger über einen Zeitraum von mindestens 7 Tagen als neurologische Verschlechterung zu betrachten, es sei denn, dies ist auf komorbide Ereignisse oder Änderungen der Kortikosteroiddosis zurückzuführen. Ebenso würde eine Verschlechterung des ECOG und WHO Performance Scores von 0 oder 1 auf 2 oder 2 auf 3 als neurologische Verschlechterung gelten.

Außerdem sollte eine versäumte Untersuchung als Progression betrachtet werden, wenn die Patientin / der Patient gestorben ist oder sich der Zustand verschlechtert hat.

Zensurierungen zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung wurden in folgenden Fällen vorgenommen:

- Kein Ereignis: Personen, die bis Woche 24 ein CR erreicht und anschließend weder ein Rezidiv aufwiesen noch verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert.
- Bei Folgetherapie: Personen, die eine Folgetherapie begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor Beginn der Folgetherapie zensiert.
- Fehlende Beurteilungen: Wenn die Krankheitsprogression oder der Tod nach einer einzigen fehlenden Tumorevaluierung dokumentiert ist, wird standardmäßig das tatsächliche Ereignisdatum des Krankheitsverlaufs / Todes für das PFS-Ereignisdatum verwendet. Wenn das Fortschreiten der Krankheit oder der Tod nach zwei oder mehr fehlenden Tumorevaluierungen dokumentiert wird, wird die PFS-Zeit dieser Personen am Datum der letzten adäquaten Tumorevaluierung zensiert.

Die PFS-Schätzungen (und 95%-KI) sollten in der Studie G2201 für beide Kohorten für verschiedene Zeitpunkte berechnet werden, d. h. nach 12, 24 und 36 Monaten. In der Studie X2101 war „Progressionsfreies Überleben“ kein prädefinierter Endpunkt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

„Progressionsfreies Überleben“ ist ein kombinierter Endpunkt aus Überleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente „Überleben“ wird im Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Grundsätzlich wird die Krankheitsprogression verbunden mit einer Symptomatik als patientenrelevant bewertet. Da bei den RANO-Kriterien jedoch bereits das Vorliegen eines erfüllten Kriteriums ausreicht, um als Krankheitsprogression gezählt zu werden, ist unklar, bei wie viel Personen eine Verschlechterung des klinischen Zustands vorlag und bei wie vielen eine Veränderung bei den bildgebenden Verfahren ausschlaggebend war. Daher ist die Patientenrelevanz insgesamt unklar.

Validität

Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RANO-Kriterien. Es gelten die beim Endpunkt „Therapieansprechen“ für die Validität der RANO-Kriterien beschriebenen Einschränkungen.

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE) werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien G2201 und X2101 wurden UE definiert als das Auftreten (bzw. die Verschlechterung bereits existierender) unerwünschter Anzeichen, Symptome bzw. medizinischer Ereignisse. Abnormale Laborparameter wurden nur als UE erfasst, wenn diese in Verbindung mit klinischen Anzeichen bzw. Symptomen standen, als klinisch bedeutsam erachtet wurden, eine Therapie bedurften (z. B. Transfusion) oder eine Veränderung in der Studienmedikation erforderten. Die Progression der Tumorerkrankung wurde nicht als ein UE gewertet. Die UE wurden ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfasst. Die standardisierte Kodierung der UE erfolgte mithilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Version 26.0 in Studie G2201 bzw. Version 23.1 in Studie X2101) nach Systemorganklasse und Preferred Term sowie die Schweregradeinteilung unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ein SUE ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das mindestens eines der folgenden schwerwiegenden Kriterien erfüllt:

- Tödlich oder lebensbedrohlich;
- führt zu anhaltenden oder in erheblichem Maße zu einer Behinderung oder Unfähigkeit;
- führt zu angeborenen Anomalien bzw. Geburtsfehlern;
- stellt ein medizinisch bedeutsames Ereignis dar, welches nach angemessener medizinischer Bewertung die Patientin / den Patienten gefährdet haben könnte und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht haben könnte, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern;

- führt zu einer Hospitalisierung oder verlängerten Krankenhausaufenthalt (mit Ausnahme von Routineuntersuchungen, geplanten Behandlungen bereits bestehender Erkrankungen und sozialer Gründe).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Die folgenden UE wurden in der Studie G2201 a priori als UESI definiert und mittels Customized MedDRA Query (CMQ) operationalisiert. In der Studie X2101 wurde im SAP auf UESI eingegangen, allerdings wurden sie erst im Studienbericht definiert. In der Studie X2101 erfolgten zudem Vorgaben für den Schweregrad (siehe Klammerzusatz falls zutreffend):

- Toxizität mit Bezug zur Haut (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Fieber (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Okuläre Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 2)
- Kardiale Ereignisse
- Erkrankungen der Leber (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Pneumonitis / Interstitielle Lungenerkrankung
- Uveitis
- Blutungsereignisse (CTCAE-Grad ≥ 2)
- Venöse Thromboembolie
- Pankreatitis (CTCAE-Grad ≥ 2)
- Prärenales und intrinsisches Nierenversagen
- Neues Primär- bzw. Sekundärmalignom
- Überempfindlichkeitsreaktion (CTCAE-Grad ≥ 2)
- Hypertonie (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Hyperglykämie (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bewertung

Die Operationalisierung der UE ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden können.

2.3.4 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6 und Tabelle 7.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie G2201

| Studienvisite Endpunkt | Screening | Behandlungsphase in Wochen | | | | EOT ¹⁾ | Post- Treatment- Follow-up | Survival- Follow- up |
|--|------------------------------|---|----|--------------------|------------------------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------|
| | | W1 | W5 | W8–56, alle 8 W | Ab W72, alle 16 W ²⁾ | | Alle 16 W | Alle 3 Monate |
| Gesamtüberleben | x | Kontinuierlich im Rahmen der Sicherheit | | | | | | x |
| Tumorevaluation | x | | | x | x | x | x ³⁾ | |
| Körperliche Untersuchung / Karnofsky-/Lansky-PS | x | x | x | x | x | x | x | |
| Unerwünschte Ereignisse | Kontinuierlich ⁴⁾ | | | | | | | |

¹⁾ Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis.

²⁾ Nur bei Personen im Interventionsarm; bei Personen im Chemotherapie-Arm fanden entsprechende Visiten im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups statt.

³⁾ Bis zu zentral bestätigter Progression, Tod, Lost to Follow-up oder Rückzug der Einwilligungserklärung; bei Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wurden die Visiten weiterhin durchgeführt.

⁴⁾ Bis mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis.

Abkürzungen: EOT: End of Treatment; PS: Performance Status; W: Woche.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie X2101, Teil C und D

| Studienvisite Endpunkt | Screening | Behandlungsphase | Safety-Follow-up (30 Tage nach Behandlungsende) | Post-Study- Treatment-Follow-up (nach Therapieabbruch für 2 Jahre) |
|---------------------------|----------------|------------------|---|---|
| Gesamtüberleben | Kontinuierlich | | x | x |
| Unerwünschte Ereignisse | Kontinuierlich | | x | |

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Studie G2201

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Personen.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten. Die Auswertung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“).

Studie X2101

- ITT-Population: Alle eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis einer beliebigen Komponente der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: Alle eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis einer beliebigen Komponente der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib erhalten haben.

Datenschnitte

Studie G2201

Im Rahmen der Zulassung wurde der primäre Datenschnitt vom 23.08.2021 ausgewertet, im Dossier wurde der finale Datenschnitt vom 28.04.2023 dargestellt. Dieser war prädefiniert und sollte durchgeführt werden, wenn alle Personen mindestens 2 Jahre lang beobachtet wurden. Aufgrund der längeren Beobachtungszeit wird der finale Datenschnitt vom 28.04.2023 zur Nutzenbewertung herangezogen.

Studie X2101

Zur Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt vom 29.12.2020 herangezogen. Darüber hinaus liegt eine Interimanalyse vom 11.03.2019 zur Sicherheit und Pharmakodynamik vor.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Bei den Studien G2201 und X2101 waren Subgruppenanalysen für die Sicherheitsendpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Alter prädefiniert:

- Studie G2201: 12 Monate bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre, 12 bis < 18 Jahre.
- Studie X2101: 2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre, 12 bis < 18 Jahre.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die mediane Behandlungsdauer war bei der Studie G2201 im Interventionsarm deutlich länger als im Kontrollarm: 140 Wochen (Dabrafenib) bzw. 135 Wochen (Trametinib) vs. 54 Wochen (Carboplatin) bzw. 48 Wochen (Vincristin). Post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen werden als geeignetes Mittel angesehen, um die großen Unterschiede bei der medianen Beobachtungszeit zu adressieren.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Studie G2201

Das Verzerrungspotential der LGG-Kohorte der Studie G2201 wird insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns auf Studienebene als hoch bewertet (siehe Tabelle 8). Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Da es sich bei der HGG-Kohorte um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird auf Studien- und Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Studie X2101

In der Studie X2101, Teil C und D, fand kein Vergleich mit einem aktiven Wirkstoff oder Placebo statt, daher wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie G2201, LGG-Kohorte

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung Patientin/Patient | Verblindung Behandlungsperson | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential auf Studienebene |
|--------------------|---|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| G2201, LGG-Kohorte | Ja | Ja | Nein ¹⁾ | Nein ¹⁾ | Nein | Ja ²⁾³⁾ | Hoch |

¹⁾ Offener RCT.

²⁾ 4 Personen (10,8 %) des Chemotherapie-Arms wurden nicht behandelt.

³⁾ 12 Personen (32,4 %) des Chemotherapie-Arms erhielten nach Progress die Intervention (Cross-over).

Abkürzungen: LGG: Niedriggradig malignes Gliom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie G2201, LGG-Kohorte

| Endpunkt | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|-------------------------|---------------------|--------------------|---|--|----------------------|
| Gesamtüberleben | Nein ¹⁾ | Nein ²⁾ | Nein | Ja ³⁾ | Hoch |
| Tumoransprechen | Nein ⁴⁾ | Nein ²⁾ | Nein | Ja | Hoch |
| Unerwünschte Ereignisse | Nein | Nein ²⁾ | Nein | Nein | Hoch |

¹⁾ Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ergibt sich daraus jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential.

²⁾ 4 Personen (10,8 %) des Chemotherapie-Arms erhielten nicht die ihnen zugeordnete Behandlung und wurden im Folgenden nicht weiterbeobachtet.

³⁾ 12 Personen (32,4 %) des Chemotherapie-Arms erhielten nach Progress die Intervention (Cross-over).

⁴⁾ Es wird davon ausgegangen, dass die Bewertung der bildgebenden Verfahren durch das zentrale Reviewkomitee verblindet erfolgte, allerdings war das Prüfpersonal bei der Bewertung des klinischen Zustands und der Verordnung von Kortikosteroiden, welche ebenfalls in die Bewertung des Tumoransprechens einfließen, unverblindet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; LGG: Niedriggradig malignes Gliom.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 LGG

3.1.1 Studienteilnehmende der Studie X2101, Teil C und D

Zu Teil C und D der Studie X2101 liegen Auswertungen zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom vor (N = 36). Diese umfassen überwiegend Kinder mit LLG (N = 34; 94,4 %) sowie 2 Kinder mit HGG (5,6 %). Daher wird die Studie für die Ableitung des Zusatznutzens für Kinder mit LGG herangezogen.

3.1.2 Studiencharakteristika und Studienmedikation

*Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population
(Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, ITT-Population
(Datenschnitt: 29.12.2020)*

| Allgemeine Angaben | G2201, LGG-Kohorte | | X2101, Teil C + D |
|--|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 37 | Dabrafenib + Trametinib N = 36 |
| ITT-Population ¹⁾ | 73 (100) | 37 (100) | 36 (100) |
| Sicherheitspopulation | 73 (100) | 33 (89,2) | 36 (100) |
| Cross-over | 0 | 12 (32,4) | - |
| Fachinformation-konforme Dosierung | k. A. | k. A. | 31 (86,1) |
| Nicht behandelt, n (%) | 0 | 4 (10,8) | |
| Aufgrund von: | | | k. A. |
| Entscheidung Patientin/Patient bzw. Erziehungsberechtigte | 0 | 3 (8,1) | |
| Entscheidung Ärztin/Arzt | 0 | 1 (2,7) | |
| Abbruch Einnahme der Studienmedikation, n (%) | 17 (23,3) | 19 (51,4) | |
| Aufgrund von: | | | k. A. |
| Unerwünschtes Ereignis | 3 (4,1) | 8 (21,6) | |
| Krankheitsprogression | 4 (5,5) | 10 (27,0) | |
| Entscheidung Ärztin/Arzt | 5 (6,8) | 0 (0) | |
| Weitere antineoplastische Therapie | 1 (1,4) | 0 (0) | |
| Tod | k. A. | k. A. | |
| Protokollverletzung | 0 (0) | 1 (2,7) | |
| Entzug der Einverständniserklärung | 4 (5,5) | 0 (0) | |
| Teilnahme an Studie beendet, n (%) | | | 14 (38,9) |
| Mangelnde Wirksamkeit | | | 1 (2,8) |
| Unerwünschtes Ereignis | k. A. | k. A. | 6 (16,7) |
| Rückzug der Einwilligungserklärung | | | 2 (5,6) |
| Entscheidung Ärztin/Arzt | | | 2 (5,6) |
| Andere | | | 3 (8,3) |
| Übergang in Rollover-Studie, n (%) ²⁾ | 51 (69,9) | 10 (27,0) | 22 (61,1) |
| <i>Mediane Behandlungsdauer in Monaten (min; max)</i> | | | |
| Dabrafenib | 32,2 (0,6; 50,3) | - | 24,4 (2,1; 52,5) |
| Trametinib | 31,1 (0,6; 50,3) | - | 24,0 (2,1; 52,5) |
| Carboplatin | - | 12,4 (2,8; 16,2) | - |
| Vincristin | - | 11,0 (2,8; 16,2) | - |

| Allgemeine Angaben | G2201, LGG-Kohorte | | X2101, Teil C + D |
|--|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 37 | Dabrafenib + Trametinib N = 36 |
| <i>Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)</i> | | | |
| Gesamtüberleben | 36,7 (4; 54) | 31,4 (0; 52) | k. A. |
| Tumoransprechen | 20,1 (0; 49) | 3,4 (0; 32) | |
| Sicherheit | 33,2 (2; 51) | 12,5 (2; 16) | |

¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Nur Personen, die Dabrafenib/Trametinib erhalten haben, können in die Langzeit-Follow-up-Studie aufgenommen werden. Personen aus dem Chemotherapie-Arm waren ohne Behandlungswechsel nicht teilnahmeberechtigt.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; LGG: Niedriggradig malignes Gliom.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, ITT-Population (Datenschnitt: 29.12.2020)

| Charakterisierung der Studienpopulation | Studie G2201, LGG-Kohorte | | X2101, Teil C + D |
|---|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 37 | Dabrafenib + Trametinib N = 36 |
| <i>Alter (in Jahren)</i> | | | |
| Mittelwert (SD) | 9,3 (4,97) | 8,8 (5,01) | 9,8 (4,65) |
| Median (min; max) | 10,0 (1; 17) | 8,0 (1; 17) | 10,0 (1,4; 17) |
| <i>Alter nach Kategorie, n (%)</i> | | | |
| < 6 Jahre | 20 (27,4) | 14 (37,8) | 8 (22,2) |
| 6 bis < 12 Jahre | 25 (34,2) | 11 (29,7) | 12 (33,3) |
| ≥ 12 Jahre | 28 (38,4) | 12 (32,4) | 16 (44,4) |
| <i>Geschlecht, n (%)</i> | | | |
| weiblich | 44 (60,3) | 22 (59,5) | 18 (50,0) |
| männlich | 29 (39,7) | 15 (40,5) | 18 (50,0) |
| <i>Abstammung, n (%)</i> | | | |
| weiß | 55 (75,3) | 25 (67,6) | 27 (75,0) |
| asiatisch | 5 (6,8) | 3 (8,1) | 3 (8,3) |
| afroamerikanisch/afrikanisch | 2 (2,7) | 3 (8,1) | 1 (2,8) |
| nicht erfasst | 2 (2,7) | 1 (2,7) | 5 (13,9) |
| unbekannt | 6 (8,2) | 4 (10,8) | 0 (0) |
| andere | 3 (4,1) | 1 (2,7) | 0 (0) |
| <i>Gewicht (in kg)</i> | | | |
| Mittelwert (SD) | N = 73 43,02 (26,36) | N = 33 43,81 (26,53) | 46,36 (26,04) |
| Median (min; max) | 36,50 (7,8; 115,0) | 38,20 (9,0; 110,3) | 45,10 (12,8; 116,6) |
| <i>BMI (in kg/m²)</i> | | | |
| Mittelwert (SD) | N = 73 21,73 (10,59) | N = 33 21,43 (6,13) | k. A. |
| Median (min; max) | 19,39 (13,1; 97,7) | 20,13 (15,5; 40,9) | |
| <i>Karnofsky-/Lansky-PS, n (%)</i> | | | |
| 100 | N = 73 40 (54,8) | N = 33 18 (48,7) | 21 (58,3) |
| 90 | 20 (27,4) | 9 (24,3) | 11 (30,6) |
| 80 | 5 (6,9) | 2 (5,4) | 3 (8,3) |
| 70 | 3 (4,1) | 3 (8,1) | 1 (2,8) |
| < 70 | 2 (2,7) | 0 (0) | 0 (0) |

| Charakterisierung der Studienpopulation | Studie G2201, LGG-Kohorte | | X2101, Teil C + D |
|--|--|---|--------------------------------------|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 37 | Dabrafenib + Trametinib N = 36 |
| <i>Diagnose, n (%)</i> LGG HGG | k. A. ¹⁾ | k. A. ¹⁾ | 34 (94,4) 2 (5,6) |
| <i>Histologischer Grad bei initialer Diagnose, n (%)</i> Grad I Grad II fehlend | 60 (82,2) 12 (16,4) 1 (1,4) | 28 (75,7) 8 (21,6) 1 (2,7) | k. A. |
| <i>Histologische Entität bei initialer Diagnose, n (%)</i> Astrozytom Desmoplastisches Astrozytom, NOS Desmoplastisches infantiles Astrozytom Diffuses Astrozytom Diffuses Gliom, NOS Gangliogliom Glioneuronaler Tumor, NOS Desmoplastisches infantiles Gangliogliom LGG, NOS Pilozytisches Astrozytom Pleomorphes Xanthoastrozytom fehlend | 1 (1,4) 0 (0) 2 (2,7) 1 (1,4) 2 (2,7) 21 (28,8) 2 (2,7) 1 (1,4) 14 (19,2) 22 (30,1) 6 (8,2) 1 (1,4) | 1 (2,7) 1 (2,7) 1 (2,7) 1 (2,7) 0 (0) 9 (24,3) 1 (2,7) 0 (0) 6 (16,2) 12 (32,4) 5 (13,5) 0 (0) | k. A. |
| <i>Zeit zwischen initialer Diagnose des Primärtumors und Studieneintritt (in Monaten)</i> Median (min; max) | N = 73 4,6 (0,9; 199,9) | N = 33 2,4 (0,7; 62,2) | 40,2 (3,4; 123,8) |
| <i>BRAF-Mutationsstatus, n (%)</i> V600E nicht mutiert andere fehlend | 72 (98,6) 0 (0) 1 (1,4) 0 (0) | 35 (94,6) 1 (2,7) 0 (0) 1 (2,7) | k. A. |
| <i>Indikation für Therapie, n (%)</i> Erblindung auf einem Auge, geringes Sehvermögen auf dem anderen Auge Klinische Progression Verschlechterung der Sehkraft Dienzephaliesyndrom Neurologische Symptome Nystagmus Tumordruck Radiologische Progression Sehstörungen fehlend | 2 (2,7) 21 (28,8) 19 (26,0) 1 (1,4) 31 (42,5) 9 (12,3) 17 (23,3) 44 (60,3) 22 (30,1) 1 (1,4) | 2 (5,4) 7 (18,9) 11 (29,7) 0 (0) 19 (51,4) 5 (13,5) 10 (27,0) 15 (40,5) 19 (51,4) 0 (0) | k. A. |
| <i>Zeit zwischen letzter Progression und Beginn der Studienbehandlung (in Monaten)</i> Median (min; max) | k. A. | k. A. | N = 26 1,6 (0,2; 65,9) |
| <i>Zeit zwischen letztem Rezidiv und Beginn der Studienbehandlung (in Monaten)</i> Median (min; max) | k. A. | k. A. | N = 5 2,3 (1,6; 27,4) |

| Charakterisierung der Studienpopulation | Studie G2201, LGG-Kohorte | | X2101, Teil C + D |
|---|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 37 | Dabrafenib + Trametinib N = 36 |
| <i>Metastasen, n (%)</i> | | | |
| ja | 7 (9,6) | 2 (5,4) | 2 (5,6) |
| nein | 66 (90,4) | 35 (94,6) | 34 (94,4) |
| <i>Begleiterkrankungen SOC > 20 %, n (%)</i> | | | |
| Personen mit mind. einer Begleiterkrankung | 61 (83,6) | 27 (73,0) | k. A. |
| Augenerkrankungen | 22 (30,1) | 15 (40,5) | |
| Störungen des Nervensystems | 35 (47,9) | 16 (43,2) | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes | 16 (21,9) | 5 (13,5) | |
| Vorherige antineoplastische Therapie | | | |
| <i>Operation, n (%)</i> | | | |
| ja | 62 (84,9) | 29 (78,4) | 30 (83,3) |
| nein | 11 (15,1) | 5 (13,5) | 6 (16,7) |
| fehlend | 0 (0) | 3 (8,1) | 0 (0) |
| <i>Strahlentherapie, n (%)</i> | | | |
| ja | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2,8) |
| nein | 73 (100) | 34 (91,9) | 35 (97,2) |
| fehlend | 0 (0) | 3 (8,1) | 0 (0) |
| <i>Arzneimitteltherapie, n (%)</i> | | | |
| ja | 1 (1,4) ²⁾ | 0 (0) | 33 (91,7) |
| nein | 72 (98,6) | 34 (91,9) | 3 (8,3) |
| fehlend | 0 (0) | 3 (8,1) | 0 (0) |
| <i>Art der vorherigen Arzneimitteltherapie, n (%)</i> | | | |
| Biologikum | k. A. | k. A. | 5 (13,9) |
| Chemotherapie | | | 31 (86,1) |
| Zielgerichtete Therapie mit Small Molecules | | | 4 (11,1) |

¹⁾ Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien wird davon ausgegangen, dass alle Personen ein LGG hatten.

²⁾ Person erhielt Dexamethason zur Symptomkontrolle, was fälschlicherweise vom Prüfpersonal als antineoplastische Therapie dokumentiert wurde.

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; NOS: nicht näher spezifiziert; PS: Performance Status; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse.

Protokollverletzungen

In der LGG-Kohorte der Studie G2201 wurden bei 53 Personen (72,6 %) des Interventionsarms (Dabrafenib + Trametinib) und bei 21 (56,8 %) des Chemotherapie-Arm (Carboplatin + Vincristin) Protokollabweichungen notiert. Große Unterschiede zwischen den Armen gab es aufgrund von COVID-19 mit 31 Abweichungen (42,5 %) im Interventionsarm und 5 (13,5 %) im Kontrollarm. Die COVID-19-bedingten Abweichungen betrafen hauptsächlich nicht eingehaltene Beurteilungen/Verfahren (21 (28,8 %) vs. 5 (13,5 %)), nicht protokollgemäß durchgeführte Besuche (12 (16,4 %) vs. 2 (5,4 %)) und Verzögerungen zwischen den Beurteilungszeiträumen (8 (11 %) vs. 2 (5,4 %)). Anhand der Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

In der Studie X2101 ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens aufgrund der dokumentierten Protokollverletzungen.

Begleitmedikation

Anhand der in Studie G2201, LGG-Kohorte, dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Anhand der in Studie X2101 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Tabelle 12: Begleitmedikation, Unterschiede zwischen den Armen ≥ 15 %; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population

| Studie G2201, LGG-Kohorte Begleitmedikation Unterschiede zwischen den Armen ≥ 15 % | Dabrafenib + Trametinib N = 73 n (%) | Chemotherapie N = 37 n (%) |
|---|---|---|
| Verdauungstrakt und Stoffwechsel | 66 (90,4) | 32 (97,0) |
| Ondansetron | 16 (21,9) | 28 (84,8) |
| Granisetron | 1 (1,4) | 6 (18,2) |
| Antinfektiva zur systemischen Anwendung | 54 (74,0) | 30 (90,9) |
| Andere virale Impfstoffe | 17 (23,3) | 0 (0) |
| Bactrim | 5 (6,8) | 19 (57,6) |
| Herz-Kreislauf-System | 34 (46,6) | 10 (30,3) |
| Ibuprofen | 27 (37,0) | 7 (21,2) |
| Dermatologische Arzneimittel | 56 (76,7) | 18 (54,5) |
| Chirurgische und medizinische Verfahren | 28 (38,4) | 16 (43,2) |

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; LGG: Niedriggradig malignes Gliom.

Folgetherapien

Für die Studie X2101 wurden keine nachfolgenden Krebstherapien berichtet.

Tabelle 13: Folgetherapien; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, LGG-Kohorte Folgetherapien | Dabrafenib + Trametinib N = 73 n (%) | Chemotherapie N = 37 n (%) |
|---|---|---|
| Erhalt einer Folgetherapie, n (%) | 2 (2,7) | 5 (13,5) |
| <i>Art der Folgetherapien, n (%)</i> | | |
| Bevacizumab | 1 (1,4) | 1 (2,7) |
| Irinotecan | 1 (1,4) | 0 (0) |
| Vinblastin bzw. Vinblastinsulfat | 0 (0) | 3 (8,1) |
| Dabrafenib + Trametinib | 1 (1,4) | 2 (5,4) ¹⁾ |

¹⁾ Zusätzlich erhielten 12 der 37 Personen (32,4 %) im Chemotherapie-Arm nach Krankheitsprogression Dabrafenib + Trametinib im Rahmen des gemäß Protokoll erlaubten Therapiewechsels (Cross-over).

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; LGG: Niedriggradig malignes Gliom.

3.1.3 Mortalität

In der LGG-Kohorte der Studie G2201 ist 1 Person (2,7 %) im Chemotherapie-Arm verstorben, im Interventionsarm (Dabrafenib + Trametinib) gab es keine Todesfälle ($p = 0,13$; Datenschnitt: 28.04.2023).

In Teil C und D der Studie X2101 traten keine Todesfälle auf.

3.1.4 Morbidität

Es liegen keine Ergebnisse zu relevanten Morbiditätsendpunkten vor.

3.1.5 Lebensqualität

Es liegen keine Ergebnisse zu relevanten Lebensqualitätsendpunkten vor.

3.1.6 Sicherheit

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse zu den UE, die ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten, anhand der Sicherheitspopulation der LGG-Kohorte dargestellt. In der LGG-Kohorte der Studie G2201 betrug die mediane Behandlungsdauer mit Dabrafenib 140 bzw. mit Trametinib 135,1 Wochen und im Kontrollarm mit Carboplatin 54 bzw. mit Vincristin 48 Wochen. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen, wurden vom pU für das Dossier Ereigniszeitanalysen (Time-to-Event) für die Zeit ab Verabreichung der ersten Studienmedikation bis zum Auftreten eines UE durchgeführt. Falls kein Ereignis auftrat, wurde die Beobachtungszeit zum frühesten der folgenden Zeitpunkte zensiert: Tod, Ende der Behandlungsphase, Datenschnitt bzw. Rückzug der Einwilligungserklärung. Für den Chemotherapie-Arm erfolgte eine Zensierung bei Behandlungswechsel.

Bei den Subgruppenanalysen nach Alter (< 6 Jahre vs. 6 bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre) wurden keine signifikanten Interaktionen festgestellt, welche über mehrere Kategorien konsistent waren. Es ist daher von einem einheitlichen Sicherheitsprofil hinsichtlich des Alters in der Studie G2201, LGG-Kohorte, auszugehen.

Die Ergebnisse zu den UESI der Studie G2201 stammen aus Modul 4. Bei der Studie X2101 liegen SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nur auf Ebene der Preferred Terms vor. Die Ergebnisse zu den UESI und die Zusammenfassung der UE der Studie X2101 stammen aus Modul 4.

Tabelle 14: Zusammenfassung der UE; Studie G2201, LGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.12.2020)

| Zusammenfassung der UE | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|--|---|--|--|--|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Effektschätzer | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ⁴ |
| <i>Personen mit mind. einem ...</i> | <i>Mediane Zeit¹⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR²⁾ [95%-KI]; p-Wert³⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| UE (ergänzend dargestellt) | 0,3 [0,2; 0,4] 73 (100) | 0,1 [0,1; 0,1] 33 (100) | - | 36 (100) |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3 | 28,6 [10,1; n. a.] 39 (53,4) | 1,0 [0,7; 1,7] 31 (93,9) | 0,16 [0,09; 0,29] < 0,001 | 22 (61,1) |
| SUE | 43,5 [13,9; n. a.] 34 (46,6) | 9,7 [3,1; n. a.] 14 (42,4) | 0,68 [0,35; 1,30] 0,24 | 15 (41,7) |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | n. a. [n. a.; n. a.] 4 (5,5) | n. a. [11,3; n. a.] 8 (24,2) | 0,13 [0,03; 0,50] < 0,001 | 8 (22,2) |

¹⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

²⁾ Schätzung des Hazard Ratios mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells.

³⁾ p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test.

⁴⁾ N = 36 setzt sich zusammen aus 34 Personen mit LGG sowie aus 2 Personen mit HGG.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGG: Hochgradig malignes Gliom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie G2201, LGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.12.2020)

| UE mit Inzidenz ≥ 10 % | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|--|---|---|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term | Mediane Zeit ³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%) | Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%) | HR ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | n. a. [44,0; n. a.]; 24 (32,9) | 1,2 [0,7; 1,9]; 25 (75,8) | 0,20 [0,11; 0,36]; < 0,001 | 15 (41,7) |
| Anämie | n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (19,2) | 1,6 [0,7; n. a.]; 20 (60,6) | 0,16 [0,07; 0,34]; < 0,001 | 9 (25,0) |
| Neutropenie ⁶⁾ | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [3,3; n. a.]; 10 (30,3) | 0,31 [0,12; 0,77]; 0,01 | 4 (11,1) |
| Thrombozytopenie | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2) | 0,07 [0,01; 0,57]; 0,001 | - ⁷⁾ |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths kongenital | n. a. [n. a.; n. a.]; 16 (21,9) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,92 [0,29; 2,91]; 0,89 | - |
| Augenerkrankungen | n. a. [32,6; n. a.]; 23 (31,5) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2) | 1,05 [0,38; 2,89]; 0,93 | 12 (33,3) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 2,5 [1,0; 4,7]; 59 (80,8) | 0,3 [0,1; 0,8]; 27 (81,8) | 0,55 [0,35; 0,88]; 0,01 | 29 (80,6) |
| Abdominalschmerz | n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (20,5) | n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (21,2) | 0,69 [0,28; 1,74]; 0,43 | 10 (27,8) |
| Schmerzen Oberbauch | n. a. [47,4; n. a.]; 13 (17,8) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | 1,99 [0,44; 9,04]; 0,36 | - |
| Obstipation | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [1,7; n. a.]; 12 (36,4) | 0,22 [0,09; 0,53]; < 0,001 | 9 (25,0) |

| UE mit Inzidenz \geq 10 % | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|---|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| <i>MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term</i> | <i>Mediane Zeit³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert⁵⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Diarrhö | 46,6 [26,9; n. a.]; 27 (37,0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (18,2) | 1,39 [0,56; 3,46]; 0,47 | 14 (38,9) |
| Übelkeit | n. a. [n. a.; n. a.]; 21 (28,8) | 4,2 [0,3; n. a.]; 17 (51,5) | 0,31 [0,16; 0,60]; < 0,001 | 13 (36,1) |
| Stomatitis | n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (8,2) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2) | 0,30 [0,08; 1,12]; 0,06 | - |
| Erbrechen | n. a. [30,0; n. a.]; 27 (37,0) | 4,2 [1,9; n. a.]; 17 (51,5) | 0,47 [0,25; 0,88]; 0,02 | 16 (44,4) |
| Gastroösophageale Refluxkrankheit | - | - | - | 4 (11,1) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0,9 [0,5; 2,7]; 65 (89,0) | 3,5 [1,0; 10,6]; 19 (57,6) | 1,60 [0,95; 2,68]; 0,07 | 32 (88,9) |
| Fatigue/Ermüdung | n. a. [n. a.; n. a.]; 25 (34,2) | n. a. [12,5; n. a.]; 10 (30,3) | 1,08 [0,52; 2,27]; 0,84 | 16 (44,4) |
| Fieber | 3,3 [1,5; 9,7]; 55 (75,3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (18,2) | 4,36 [1,86; 10,18]; < 0,001 | 26 (72,2) |
| Schüttelfrost | - | - | - | 6 (16,7) |
| Grippeähnliche Erkrankung | - | - | - | 6 (16,7) |
| Erkrankungen des Immunsystems | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (5,5) | n. a. [8,3; n. a.]; 6 (18,2) | 0,04 [0,00; 0,33]; < 0,001 | - |
| Hypersensitivität/Überempfindlichkeit | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [8,3; n. a.]; 6 (18,2) | < 0,001 [0,00; n. a.]; < 0,001 | - |

| UE mit Inzidenz ≥ 10 % | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|---|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| <i>MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term</i> | <i>Mediane Zeit³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert⁵⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 6,9 [4,6; 12,7]; 59 (80,8) | 12,6 [3,5; n. a.]; 14 (42,4) | 1,34 [0,74; 2,44]; 0,34 | 25 (69,4) |
| COVID-19 | n. a. [32,9; n. a.]; 26 (35,6) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,17 | - |
| Nasopharyngitis | n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (12,3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | 1,29 [0,27; 6,24]; 0,75 | 4 (11,1) |
| Paronychie | n. a. [45,4; n. a.]; 17 (23,3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,10 | 9 (25,0) |
| Rhinitis | n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (9,6) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,39 [0,10; 1,53]; 0,16 | 4 (11,1) |
| Infektion der oberen Atemwege | n. a. [n. a.; n. a.]; 16 (21,9) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | 1,98 [0,44; 8,96]; 0,37 | 8 (22,2) |
| Pharyngitis | - | - | - | 4 (11,1) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | n. a. [20,5; n. a.]; 30 (41,1) | n. a. [3,0; n. a.]; 12 (36,4) | 0,58 [0,28; 1,19]; 0,13 | 11 (30,6) |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2) | n. a.; < 0,001 | - |
| Untersuchungen | 12,7 [7,7; 25,8]; 44 (60,3) | 1,6 [0,7; 3,3]; 22 (66,7) | 0,44 [0,25; 0,75]; 0,002 | 26 (72,2) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [14,0; n. a.]; 9 (27,3) | 0,30 [0,12; 0,76]; 0,007 | 5 (13,9) |
| Aspartat-Aminotransferase erhöht | n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (12,3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2) | 0,42 [0,13; 1,35]; 0,14 | 10 (27,8) |

| UE mit Inzidenz ≥ 10 % | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|---|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| <i>MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term</i> | <i>Mediane Zeit³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert⁵⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (6,8) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2) | 0,19 [0,04; 0,79]; 0,01 | - |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (15,1) | n. a. [1,6; n. a.]; 16 (48,5) | 0,20 [0,09; 0,44]; < 0,001 | 6 (16,7) |
| Thrombozytenzahl vermindert | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (5,5) | n. a. [7,2; n. a.]; 10 (30,3) | 0,12 [0,04; 0,40]; < 0,001 | - |
| Gewicht erniedrigt | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (2,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,20 [0,04; 1,11]; 0,04 | - |
| Gewicht erhöht | n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (16,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,03 | 9 (25,0) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (12,3) | n. a. [4,9; n. a.]; 12 (36,4) | 0,18 [0,07; 0,46]; < 0,001 | 6 (16,7) |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht | - | - | - | 7 (19,4) |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | - | - | - | 6 (16,7) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (23,3) | n. a. [0,5; n. a.]; 15 (45,5) | 0,29 [0,14; 0,60]; < 0,001 | 22 (61,1) |
| Appetit vermindert | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (5,5) | n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (24,2) | 0,14 [0,04; 0,54]; < 0,001 | 5 (13,9) |
| Hypokalzämie | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (2,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,19 [0,03; 1,05]; 0,04 | 6 (16,7) |
| Hypokaliämie | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (4,1) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,17 [0,03; 0,92]; 0,02 | - |

| UE mit Inzidenz ≥ 10 % | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|---|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| <i>MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term</i> | <i>Mediane Zeit³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert⁵⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Hypomagnesiämie | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (18,2) | 0,05 [0,01; 0,46]; < 0,001 | 7 (19,4) |
| Hypoalbuminämie | - | - | - | 8 (22,2) |
| Hypernatriämie | - | - | - | 5 (13,9) |
| Hyperglykämie | - | - | - | 7 (19,4) |
| Hypophosphatämie | - | - | - | 4 (11,1) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | n. a. [13,6; n. a.]; 31 (42,5) | n. a. [2,2; n. a.]; 12 (36,4) | 0,77 [0,39; 1,52]; 0,46 | 16 (44,4) |
| Arthralgie | n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (12,3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 3,00 [0,37; 24,11]; 0,28 | 9 (25,0) |
| Rückenschmerzen | n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (9,6) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,56 [0,16; 2,02]; 0,37 | - |
| Schmerz in einer Extremität | n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (17,8) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,95 [0,30; 3,01]; 0,94 | 4 (11,1) |
| Kieferschmerzen | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (18,2) | < 0,001 [0,00; n. a.]; < 0,001 | - |
| Myalgie | - | - | - | 4 (11,1) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen) | n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (20,5) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,06 | 4 (11,1) |
| Papillom der Haut | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,20 | - |

| UE mit Inzidenz ≥ 10 % | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|---|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| <i>MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term</i> | <i>Mediane Zeit³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert⁵⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Erkrankungen des Nervensystems | 5,7 [3,3; 19,1]; 49 (67,1) | 2,1 [0,9; 12,5]; 22 (66,7) | 0,64 [0,38; 1,08]; 0,09 | 25 (69,4) |
| Schwindelgefühl | n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (11,0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 2,73 [0,33; 22,26]; 0,33 | 7 (19,4) |
| Kopfschmerzen | 18,3 [5,7; n. a.]; 40 (54,8) | n. a. [9,7; n. a.]; 9 (27,3) | 1,49 [0,71; 3,13]; 0,29 | 15 (41,7) |
| Periphere motorische Neuropathie | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2) | n. a.; < 0,001 | - |
| Periphere sensorische Neuropathie | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (18,2) | n. a.; < 0,001 | - |
| Parästhesie | - | - | - | 4 (11,1) |
| Krampfanfall | - | - | - | 4 (11,1) |
| Psychiatrische Erkrankungen | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [13,3; n. a.]; 6 (18,2) | 0,35 [0,11; 1,05]; 0,05 | 10 (27,8) |
| Angst | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [13,3; n. a.]; 5 (15,2) | n. a.; < 0,001 | - |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (12,3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (9,1) | 0,76 [0,19; 3,09]; 0,71 | 10 (27,8) |
| Proteinurie | - | - | - | 6 (16,7) |
| Hämaturie | - | - | - | 5 (13,9) |

| UE mit Inzidenz \geq 10 % | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|---|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| <i>MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term</i> | <i>Mediane Zeit³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert⁵⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 34,1 [10,5; n. a.]; 34 (46,6) | n. a. [2,8; n. a.]; 13 (39,4) | 0,81 [0,42; 1,56]; 0,52 | 19 (52,8) |
| Husten | n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (15,1) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,67 [0,20; 2,31]; 0,53 | 14 (38,9) |
| Epistaxis | n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (23,3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 5,99 [0,79; 45,30]; 0,05 | 5 (13,9) |
| Schmerzen im Oropharynx | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (21,2) | 0,41 [0,15; 1,12]; 0,07 | 7 (19,4) |
| Rhinorrhoe | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (2,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,08 [0,01; 0,77]; 0,01 | - |
| Nasenverstopfung | - | - | - | 7 (19,4) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 1,9 [1,0; 4,0]; 64 (87,7) | 9,7 [2,8; n. a.]; 17 (51,5) | 1,83 [1,06; 3,15]; 0,03 | 36 (100) |
| Akne | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0,0) | n. a.; 0,15 | 4 (11,1) |
| Alopezie | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (2,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (27,3) | 0,07 [0,02; 0,34]; < 0,001 | - |
| Dermatitis akneiform | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,05 | 15 (41,7) |
| Trockene Haut | n. a. [n. a.; n. a.]; 20 (27,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 6,61 [0,88; 49,94]; 0,03 | 17 (47,2) |
| Ekzem | n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (17,8) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,05 | 4 (11,1) |

| UE mit Inzidenz \geq 10 % | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|---|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| <i>MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term</i> | <i>Mediane Zeit³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert⁵⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Erythem | n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (16,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,12 | - |
| Pruritus | n. a. [n. a.; n. a.]; 9 (12,3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | 1,64 [0,35; 7,79]; 0,53 | 5 (13,9) |
| Ausschlag | n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (19,2) | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (9,1) | 2,11 [0,61; 7,37]; 0,23 | 14 (38,9) |
| Ausschlag makulo-papulös | n. a. [n. a.; n. a.]; 13 (17,8) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,09 | 8 (22,2) |
| Panniculitis | - | - | - | 4 (11,1) |
| Urtikaria | - | - | - | 4 (11,1) |
| Gefäßerkrankungen | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (9,1) | 0,87 [0,22; 3,41]; 0,85 | 5 (13,9) |

¹⁾ N = 36 setzt sich zusammen aus 34 Personen mit LGG sowie aus 2 Personen mit HGG. 31 Personen (86,1) haben die Fachinformation-konforme Dosis erhalten.

²⁾ Version 23.1 in der Studie X2101 und Version 26 in der Studie G2201.

³⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

⁴⁾ Schätzung des Hazard Ratios mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells.

⁵⁾ p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test.

⁶⁾ Neutropenie zählt zu den UESI. Da diese gesondert definiert wurden, liegen für sie andere Ergebnisse vor.

⁷⁾ Nicht zutreffend.

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Tabelle 16: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie G2201, LGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.12.2020)

| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ | Studie G2201, LGG-Kohorte | | | Studie X2101, Teil C + D |
|---|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| <i>MedDRA-Systemorganklasse²⁾</i> <i>Preferred Term</i> | <i>Mediane Zeit³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert⁵⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (9,6) | n. a. [1,9; n. a.]; 15 (45,5) | 0,13 [0,05; 0,33]; < 0,001 | k. A. |
| Anämie | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0,0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (24,2) | n. a.; < 0,001 | - ⁶⁾ |
| Neutropenie | n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (9,6) | n. a. [3,3; n. a.]; 10 (30,3) | 0,21 [0,08; 0,58]; 0,001 | 4 (11,1) |
| Thrombozytopenie | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | n. a.; < 0,001 | - |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (4,1) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,16 [0,03; 0,80]; 0,01 | k. A. |
| Diarrhö | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | n. a.; 0,01 | - |
| Erbrechen | - | - | - | 2 (5,6) |
| Abdominalschmerz | - | - | - | 2 (5,6) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 2,44 [0,29; 20,30]; 0,40 | k. A. |
| Fieber | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 2,44 [0,29; 20,30]; 0,40 | 4 (11,1) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (9,1) | 0,81 [0,21; 3,15]; 0,76 | - |

| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ | Studie G2201, LGG-Kohorte | | | Studie X2101, Teil C + D |
|--|---|--|--|--|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ⁽¹⁾ |
| <i>MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term</i> | <i>Mediane Zeit³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert⁵⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (2,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | 0,31 [0,04; 2,25]; 0,22 | - |
| Untersuchungen | n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (23,3) | 3,3 [1,6; n. a.]; 18 (54,5) | 0,21 [0,10; 0,42]; < 0,001 | k. A. |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (5,5) | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (9,1) | 0,48 [0,11; 2,18]; 0,33 | - |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0,0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | n. a.; 0,01 | - |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (5,5) | n. a. [1,7; n. a.]; 16 (48,5) | 0,08 [0,03; 0,24]; < 0,001 | - |
| Thrombozytenzahl vermindert | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (9,1) | n. a.; 0,002 | 3 (8,3) |
| Gewicht erhöht | n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (8,2) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [0,00; n. a.]; 0,16 | - |
| Leukozytenzahl erniedrigt | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2) | n. a.; < 0,001 | - |
| Gamma-Glutamyltransferase erhöht | - | - | - | 2 (5,6) |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | - | - | - | 3 (8,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (2,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | 0,38 [0,05; 2,76]; 0,32 | - |
| Erkrankungen des Nervensystems | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2) | 0,65 [0,22; 1,95]; 0,44 | - |

| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ | Studie G2201, LGG-Kohorte | | | Studie X2101, Teil C + D |
|---|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| MedDRA-Systemorganklasse²⁾ <i>Preferred Term</i> | <i>Mediane Zeit³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert⁵⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (5,5) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 1,33 [0,14; 12,76]; 0,81 | - |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (4,1) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | 0,35 [0,05; 2,51]; 0,27 | - |
| Gefäßerkrankungen | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | n. a.; 0,02 | k. A. |
| Hypotonie | - | - | - | 2 (5,6) |

¹⁾ N = 36 setzt sich zusammen aus 34 Personen mit LGG sowie aus 2 Personen mit HGG.

²⁾ Version 23.1 in der Studie X2101 und Version 26 in der Studie G2201.

³⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

⁴⁾ Schätzung des Hazard Ratios mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells.

⁵⁾ p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test.

⁶⁾ Nicht zutreffend.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGG: Hochgradig malignes Gliom; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 17: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie G2201, LGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.12.2020)

| SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|---|---|---|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term | Mediane Zeit ³⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%) | Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%) | HR ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | n. a.; 0,01 | - ⁶⁾ |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (4,1) | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (9,1) | 0,39 [0,08; 1,93]; 0,23 | k. A. |
| Erbrechen | - | - | - | 2 (5,6) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (16,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (18,2) | 0,55 [0,19; 1,56]; 0,26 | k. A. |
| Fieber | n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (16,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (18,2) | 0,55 [0,19; 1,56]; 0,26 | 7 (19,4) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | n. a. [n. a.; n. a.]; 11 (15,1) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | 1,30 [0,27; 6,17]; 0,74 | - |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (5,5) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 1,45 [0,16; 13,18]; 0,74 | - |
| Erkrankungen des Nervensystems | n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (11,0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2) | 0,49 [0,15; 1,56]; 0,22 | - |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (6,8) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,18 | - |
| Untersuchungen | - | - | - | k. A. |
| Ejektionsfraktion erniedrigt | - | - | - | 3 (8,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | - | - | - | k. A. |
| Dehydratation | - | - | - | 2 (5,6) |

- ¹⁾ N = 36 setzt sich zusammen aus 34 Personen mit LGG sowie aus 2 Personen mit HGG.
²⁾ Version 23.1 in der Studie X2101 und Version 26 in der Studie G2201.
³⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
⁴⁾ Schätzung des Hazard Ratios mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells.
⁵⁾ p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test.
⁶⁾ Nicht zutreffend.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; HGG: Hochgradig malignes Gliom; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 18: UESI; Studie G2201, LGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.12.2020)

| UESI | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|-------------------------------------|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| Customized MedDRA Query | <i>Mediane Zeit²⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR³⁾ [95%-KI]; p-Wert⁴⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Toxizität mit Bezug zur Haut | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1,9 [1,0; 4,3]; 58 (79,5) | 12,6 [9,7; n. a.]; 12 (36,4) | 2,66 [1,42; 4,99]; 0,002 | - ⁵⁾ |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (4,1) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 0,64 [0,06; 7,19]; 0,72 | 1 (2,8) |
| SUE | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,50 | - |
| Fieber | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 3,3 [1,5; 9,7]; 56 (76,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (21,2) | 3,72 [1,68; 8,23]; < 0,001 | - |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 2,44 [0,29; 20,30]; 0,40 | 4 (11,1) |
| SUE | n. a. [n. a.; n. a.]; 12 (16,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 6 (18,2) | 0,55 [0,19; 1,56]; 0,26 | - |

| UESI | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|-------------------------------------|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| Customized MedDRA Query | <i>Mediane Zeit²⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR³⁾ [95%-KI]; p-Wert⁴⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Blutungsereignisse | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 49,3 [45,5; n. a.]; 26 (35,6) | n. a. [6,4; n. a.]; 7 (21,2) | 1,02 [0,43; 2,41]; 0,97 | - |
| Neutropenie | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [40,5; n. a.]; 20 (27,4) | 1,5 [0,9; 1,6]; 27 (81,8) | 0,13 [0,07; 0,25]; < 0,001 | - |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | 1,9 [1,4; 2,1]; 25 (75,8) | 0,09 [0,04; 0,19]; < 0,001 | 7 (19,4) |
| SUE | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | <0,001 [0,00; n. a.]; 0,05 | - |
| Überempfindlichkeitsreaktion | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [n. a.; n. a.]; 15 (20,5) | n. a. [7,5; n. a.]; 9 (27,3) | 0,37 [0,15; 0,89]; 0,02 | - |
| CTCAE-Grad ≥ 2 | k. A. | k. A. | k. A. | 2 (5,6) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (6,1) | n. a.; 0,02 | 0 (0) |
| SUE | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | 1,00 [0,00; n. a.]; n. a. | - |
| Okuläre Ereignisse | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 1,77 [0,21; 15,01]; 0,60 | - |
| CTCAE-Grad ≥ 2 | k. A. | k. A. | k. A. | 1 (2,8) |

| UESI | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|---------------------------------|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| <i>Customized MedDRA Query</i> | <i>Mediane Zeit²⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR³⁾ [95%-KI]; p-Wert⁴⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Kardiale Ereignisse | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (2,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,50 | 4 (11,1) |
| Erkrankungen der Leber | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (23,3) | n. a. [14,0; n. a.]; 10 (30,3) | 0,45 [0,20; 1,02]; 0,05 | - |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (6,8) | n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1) | 0,42 [0,11; 1,60]; 0,19 | 3 (8,3) |
| Hypertonie | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 0,34 [0,02; 5,64]; 0,43 | - |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | n. a.; 0,14 | 1 (2,8) |
| Hyperglykämie | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (2,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (9,1) | 0,22 [0,04; 1,38]; 0,08 | - |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 0 (0) | 0 (0) | - | 1 (2,8) |
| Pankreatitis | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (4,1) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,32 | - |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,61 | 0 (0) |

| UESI | G2201, LGG-Kohorte | | | X2101, Teil C + D |
|--|---|--|--|---|
| | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 33 | Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie | Dabrafenib + Trametinib N = 36 ¹⁾ |
| Customized MedDRA Query | <i>Mediane Zeit²⁾ bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i> | <i>HR³⁾ [95%-KI]; p-Wert⁴⁾</i> | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |
| Uveitis | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (6,8) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,50 | 2 (5,6) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | n. a. [n. a.; n. a.]; 2 (2,7) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | 1,00 [0,00; n. a.]; n. a. | 1 (2,8) |
| Pneumonitis / Interstitielle Lungenerkrankung | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,61 | 0 (0) |
| Venöse Thromboembolie | | | | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (3,0) | 0,46 [0,03; 7,28]; 0,57 | 0 (0) |
| SUE | n. a. [n. a.; n. a.]; 1 (1,4) | n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0) | n. a.; 0,50 | - |

¹⁾ N = 36 setzt sich zusammen aus 34 Personen mit LGG sowie aus 2 Personen mit HGG.

²⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

³⁾ Schätzung des Hazard Ratios mithilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells.

⁴⁾ p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test.

⁵⁾ Nicht zutreffend.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGG: Hochgradig malignes Gliom; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

3.2 HGG

3.2.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 19: Allgemeine Angaben; Studie G2201, HGG-Kohorte (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, HGG-Kohorte Allgemeine Angaben | Dabrafenib + Trametinib N = 41 |
|--|-----------------------------------|
| ITT-Population ¹⁾ , n (%) | 41 (100) |
| Sicherheitspopulation, n (%) | 41 (100) |
| Behandlung abgeschlossen, n (%) | 17 (41,5) |
| Behandlung abgebrochen, n (%) | 24 (58,5) |
| Aufgrund von: | |
| Unerwünschtes Ereignis | 1 (2,4) |
| Krankheitsprogression | 19 (46,3) |
| Entscheidung Ärztin/Arzt | 2 (4,9) |
| Tod | 2 (4,9) |
| <i>Post-Behandlungs-Follow-up, n (%)</i> | |
| Keine Teilnahme | 36 (87,8) |
| Post-Behandlungs-Follow-up abgeschlossen | 2 (4,9) |
| Post-Behandlungs-Follow-up abgebrochen | 3 (7,3) |
| <i>Survival-Follow-up, n (%)</i> | |
| Keine Teilnahme | 32 (78,0) |
| Teilnahme | 9 (22,0) |
| Übergang in die Rollover-Studie, n (%) | 15 (36,6) |
| Mediane Behandlungsdauer für beide Wirkstoffe, in Wochen (min; max) | 121,1 (1,3; 213,4) |
| Mediane Behandlungsdauer für beide Wirkstoffe, in Monaten (min; max) | 27,87 (0,3; 49,1) |
| Mediane Beobachtungsdauer, in Wochen (min; max) | 196,4 (138,6; 265,9) |
| Mediane Beobachtungsdauer, in Monaten (min; max) | 45,2 (31,9; 61,2) |

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; ITT: Intention-to-Treat.

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, HGG-Kohorte Charakterisierung der Studienpopulation | Dabrafenib + Trametinib N = 41 |
|--|-----------------------------------|
| <i>Alter (in Jahren)</i> | |
| Mittelwert (SD) | 12,1 (4,5) |
| Median (min; max) | 13,0 (2,0; 17,0) |
| <i>Alter nach Kategorie, n (%)</i> | |
| < 6 Jahre | 5 (12,2) |
| 6 bis < 12 Jahre | 10 (24,4) |
| ≥ 12 Jahre | 26 (63,4) |
| <i>Geschlecht, n (%)</i> | |
| weiblich | 23 (56,1) |
| männlich | 18 (43,9) |

| Studie G2201, HGG-Kohorte Charakterisierung der Studienpopulation | Dabrafenib + Trametinib N = 41 |
|--|---|
| <i>Abstammung, n (%)</i> | |
| weiß | 25 (61,0) |
| asiatisch | 11 (26,8) |
| afroamerikanisch/afrikanisch | 1 (2,4) |
| nicht erfasst | 1 (2,4) |
| unbekannt | 3 (7,3) |
| <i>Gewicht (in kg)</i> | |
| Mittelwert (SD) | 49,8 (27,4) |
| Median (min; max) | 44,9 (11,3; 155,6) |
| <i>BMI (in kg/m²)</i> | N = 40 |
| Mittelwert (SD) | 20,6 (7,4) |
| Median | 18,3 (10,4; 48,8) |
| <i>Karnofsky-/Lansky-PS, n (%)</i> | |
| 100 | 15 (36,6) |
| 90 | 10 (24,4) |
| 80 | 6 (14,6) |
| 70 | 1 (2,4) |
| < 70 | 5 (12,2) |
| fehlend | 4 (9,8) |
| <i>Histopathologie bei initialer Diagnosestellung, n (%)</i> | |
| Anaplastisches Astrozytom | 3 (7,3) |
| Anaplastisches Gangliogliom | 2 (4,9) |
| Anaplastisches pilozytisches Astrozytom | 1 (2,4) |
| Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom | 6 (14,6) |
| Diffuses Mittelliniengliom (H3K27M-mutiert) | 2 (4,9) |
| Diffuses Mittelliniengliom (NOS) | 1 (2,4) |
| Epitheloides Glioblastoma multiforme | 1 (2,4) |
| Gangliogliom | 1 (2,4) |
| Glioblastoma multiforme | 13 (31,7) |
| pHGG (NOS) | 4 (9,8) |
| pLGG (NOS) | 1 (2,4) |
| Oligodendrogliom | 1 (2,4) |
| Pleomorphes Xanthoastrozytom | 4 (9,8) |
| Unbekannt | 1 (2,4) |
| <i>pHGG¹⁾, n (%)</i> | |
| primär | 34 (82,9) |
| sekundär | 7 (17,1) |
| <i>Zeit zwischen initialer Diagnose d. Primärtumors und Studieneintritt (in Monaten)</i> | |
| Median (min; max) | 17,4 (2,7; 174,3) |
| <i>Zeit seit initialer Diagnosestellung bis ersten Rückfall/Progress (in Monaten)</i> | N = 21 |
| Median (min; max) | 10,9 (3,5; 73,5) |
| <i>Zeit seit letztem Rückfall/Progress bis Studieneintritt (in Monaten)</i> | N = 7 |
| Median (min; max) | 1,7 (0,3; 18,2) |

| Studie G2201, HGG-Kohorte Charakterisierung der Studienpopulation | Dabrafenib + Trametinib N = 41 |
|--|---|
| <i>Histopathologie bei zentraler Diagnose zu Studienbeginn¹⁾, n (%)</i> | |
| Diffuses Mittelliniengliom (H3K27M-mutiert) | 4 (9,8) |
| Glioblastom (IDH-Wildtyp) | 1 (2,4) |
| Pleomorphes Xanthoastrozytom | 3 (7,3) |
| Pleomorphes Xanthoastrozytom mit Anaplasie | 12 (29,3) |
| andere | 21 (51,2) |
| <i>Histologischer Grad bei initialer Diagnosestellung, n (%)</i> | |
| Grad I | 3 (7,3) |
| Grad II | 4 (9,8) |
| Grad III | 13 (31,7) |
| Grad IV | 20 (48,8) |
| fehlend | 1 (2,4) |
| <i>Begleiterkrankungen SOC > 20 % n (%)</i> | |
| Personen mit mind. einer Begleiterkrankung | 36 (87,8) |
| Augenkrankheiten | 13 (31,7) |
| Gastrointestinale Störungen | 12 (29,3) |
| Infektionen | 9 (22,0) |
| Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes | 10 (24,4) |
| Störungen des Nervensystems | 24 (58,5) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 18 (43,9) |
| Vorherige antineoplastische Therapie | |
| <i>Operation, n (%)</i> | |
| ja | 40 (97,6) |
| nein | 0 (0) |
| fehlend | 1 (2,4) |
| <i>Umfang der chirurgischen Tumorentfernung, n (%)</i> | |
| Biopsie | 9 (22,0) |
| Tumor-Debulking | 3 (7,3) |
| Resektion | 24 (58,5) |
| andere | 2 (4,9) |
| <i>Residualer Tumor</i> | |
| ja | 25 (61,0) |
| nein | 9 (22,0) |
| unbekannt | 4 (9,8) |
| nicht zutreffend | 1 (2,4) |
| fehlend | 1 (2,4) |
| <i>Strahlentherapie, n (%)</i> | |
| ja | 37 (90,2) |
| nein | 4 (9,8) |
| <i>Arzneimitteltherapie, n (%)</i> | |
| ja | 33 (80,5) |
| nein | 6 (14,6) |
| fehlend | 2 (4,9) |

¹⁾ Aus Modul 4.

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; ITT: Intention-to-Treat; NOS: nicht näher spezifiziert; pHGG: pädiatrisches hochgradig malignes Gliom; pLGG: pädiatrisches niedriggradig malignes Gliom; PS: Performance Status; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie G2201, HGG-Kohorte, dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie G2201, HGG-Kohorte, dokumentierten Begleitmedikationen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Tabelle 21: Begleitmedikation; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, HGG-Kohorte Begleitmedikation | Dabrafenib + Trametinib N = 41 |
|---|-----------------------------------|
| Anzahl der Personen, die mindestens ein Medikament erhalten haben. | 41 (100,0) |
| Anzahl der Personen, die systemische Kortikosteroide erhalten haben. | 24 (58,5) |
| Anzahl der Probanden mit mindestens einer Operation oder einem Eingriff. | 20 (48,8) |
| Begleitmedikamente, von denen vermutet wird, dass sie einen Einfluss auf die Wirksamkeitsanalyse haben: Dermatologicals: Clarithromycin | 1 (2,4) |

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; ITT: Intention-to-Treat.

Folgetherapien

Tabelle 22: Folgetherapien, Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, HGG-Kohorte Folgetherapien | Dabrafenib + Trametinib N = 41 |
|---|-----------------------------------|
| Erhalt einer Folgetherapie, n (%) | 4 (9,8) |
| <i>Anzahl Folgetherapien, n (%)</i> | |
| 1 | 3 (7,3) |
| 2 | 1 (2,4) |
| <i>Art der Folgetherapien, n (%)</i> | |
| Chloroquin | 1 (2,4) |
| Sirolimus | 1 (2,4) |
| Cyclophosphamid | 1 (2,4) |
| Temozolomid | 1 (2,4) |
| Panobinostat | 1 (2,4) |
| Dabrafenib | 2 (4,9) |
| Trametinib | 2 (4,9) |

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; ITT: Intention-to-Treat.

3.2.2 Mortalität

In den Studien G2201 traten in der HGG-Kohorte 17 Todesfälle (41,5 %) auf.

Tabelle 23: Gesamtüberleben; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, HGG-Kohorte Gesamtüberleben | Dabrafenib + Trametinib N = 41 |
|---|-----------------------------------|
| Beobachtungsdauer (Monate) ¹⁾ Median (min; max) | 196,4 (138,6; 265,9) |
| Todesfälle, n (%) | 17 (41,5) |
| Zensierungen, n (%) | |
| Lebend | 21 (51,2) |
| Rückzug der Einverständniserklärung | 3 (7,3) |
| Mediane Überlebenszeit (Monate) [95%-KI] | n. a. [19,8; n. a.] |
| Überlebensrate (%) [95%-KI] | |
| 6-Monate-Überlebensrate | 87,4 [72,4; 94,6] |
| 12-Monate-Überlebensrate | 77,0 [60,4; 87,3] |
| 24-Monate-Überlebensrate | 61,0 [43,8; 74,4] |
| 30-Monate-Überlebensrate | 58,4 [41,3; 72,1] |

¹⁾ Aus Modul 4.

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar.

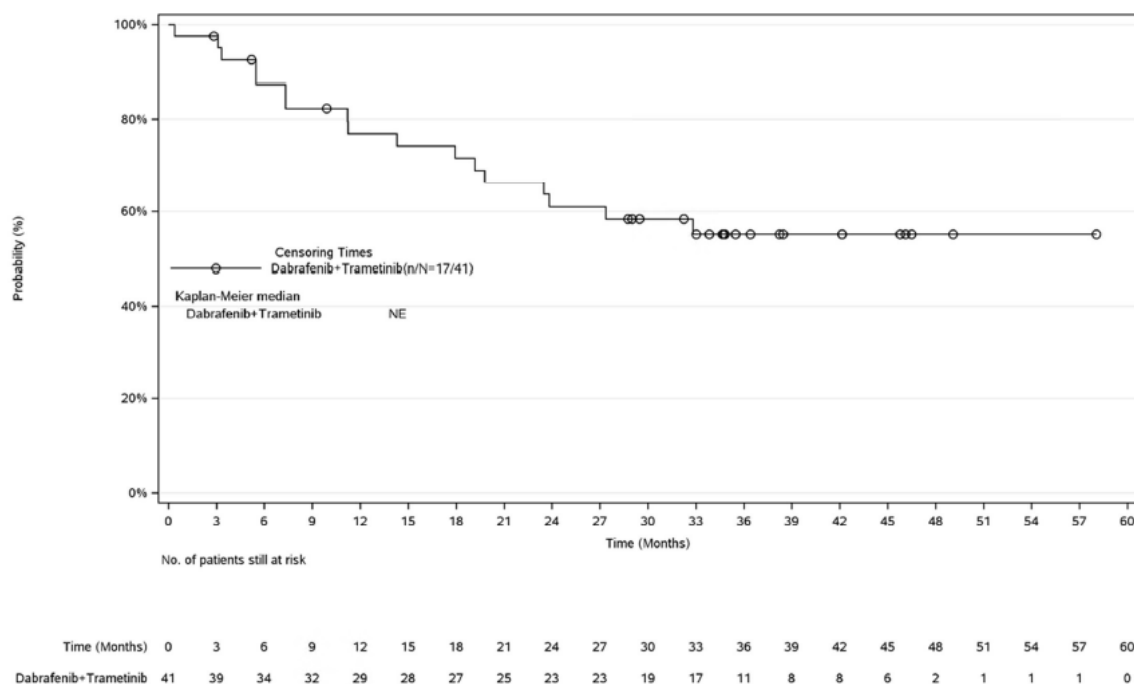


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

3.2.3 Morbidität

Es liegen keine Ergebnisse zu relevanten Morbiditätsendpunkten vor.

3.2.4 Lebensqualität

Es liegen keine Ergebnisse zu relevanten Lebensqualitätsendpunkten vor.

3.2.5 Sicherheit

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse zu den UE, die ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftraten anhand der Sicherheitspopulation der HGG-Kohorte der Studie G2201 dargestellt. Aufgrund der einarmigen Kohorte wurde kein Interaktionstest hinsichtlich der Differenzierung potentieller Effektmodulatoren (Alter und vorherige antineoplastische Therapie) durchgeführt. Auf Darstellung der Subgruppenanalysen wurde daher verzichtet.

*Tabelle 24: Zusammenfassung der UE; Studie G2201, HGG-Kohorte, Sicherheitspopulation
(Datenschnitt: 28.04.2023)*

| Studie G2201, HGG-Kohorte | Dabrafenib + Trametinib N = 41 n (%) |
|--|---|
| <i>Personen mit mindestens einem ...</i> | |
| UE (ergänzend dargestellt) | 41 (100) |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3 | 30 (73,2) |
| SUE | 28 (68,3) |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 2 (4,9) |

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGG: Hochgradig malignes Gliom; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

*Tabelle 25: UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie G2201, HGG-Kohorte, Sicherheitspopulation
(Datenschnitt: 28.04.2023)*

| Studie G2201, HGG-Kohorte UE mit Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i> | Dabrafenib + Trametinib N = 41 n (%) |
|---|---|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 35 (85,4) |
| Trockene Haut | 14 (34,1) |
| Ausschlag | 9 (22,0) |
| Makulopapulöser Ausschlag | 6 (14,6) |
| Akne | 6 (14,6) |
| Ekzem | 5 (12,2) |
| Rötung | 5 (12,2) |
| Urtikaria | 5 (12,2) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 29 (70,7) |
| Infektion der oberen Atemwege | 10 (24,4) |
| COVID-19 | 6 (14,6) |

| Studie G2201, HGG-Kohorte UE mit Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Dabrafenib + Trametinib N = 41 n (%) |
|---|---|
| Erkrankungen des Nervensystems | 29 (70,7) |
| Kopfschmerzen | 19 (46,3) |
| Anfälle | 5 (12,2) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 27 (65,9) |
| Erbrechen | 12 (29,3) |
| Übelkeit | 11 (26,8) |
| Diarrhö | 10 (24,4) |
| Konstipation | 6 (14,6) |
| Bauchschmerzen | 5 (12,2) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 27 (65,9) |
| Fieber | 22 (53,7) |
| Fatigue | 6 (14,6) |
| Untersuchungen | 19 (46,3) |
| Gewichtszunahme | 6 (14,6) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 5 (12,2) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | 16 (39,0) |
| Husten | 7 (17,1) |
| Epistaxis | 6 (14,6) |
| Oropharyngealer Schmerz | 6 (14,6) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 16 (39,0) |
| Augenerkrankungen | 12 (29,3) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 12 (29,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 11 (26,8) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 10 (24,4) |
| Neutropenie | 7 (17,1) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 8 (19,5) |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 6 (14,6) |
| Herzerkrankungen | 5 (12,2) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 5 (12,2) |

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 26: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie G2201, HGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, HGG-Kohorte Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Dabrafenib + Trametinib N = 41 n (%) |
|---|---|
| Erkrankungen des Nervensystems | 13 (31,7) |
| Kopfschmerzen | 4 (9,8) |
| Anfälle | 4 (9,8) |
| Untersuchungen | 7 (17,1) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 6 (14,6) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 5 (12,2) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 3 (7,3) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 3 (7,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 3 (7,3) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 3 (7,3) |

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGG: Hochgradig malignes Gliom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 27: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie G2201, HGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, HGG-Kohorte SUE mit Inzidenz ≥ 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Dabrafenib + Trametinib N = 41 n (%) |
|---|---|
| Erkrankungen des Nervensystems | 17 (41,5) |
| Kopfschmerzen | 3 (7,3) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 6 (14,6) |
| Fieber | 3 (7,3) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 6 (14,6) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 3 (7,3) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 3 (7,3) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 3 (7,3) |

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 28: UESI; Studie G2201, HGG-Kohorte, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, HGG-Kohorte UESI Customized MedDRA Query | Dabrafenib + Trametinib N = 41 n (%) |
|--|--|
| Toxizität mit Bezug zur Haut | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 35 (85,4) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 1 (2,4) |
| SUE | 2 (4,9) |
| Fieber | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 22 (53,7) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 2 (4,9) |
| SUE | 4 (9,8) |
| Blutungsereignisse | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 15 (36,6) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 2 (4,9) |
| SUE | 3 (7,3) |
| Neutropenie | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 13 (31,7) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 3 (7,3) |
| SUE | 1 (2,4) |
| Überempfindlichkeitsreaktion | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 8 (19,5) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 1 (2,4) |
| Okuläre Ereignisse | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 7 (17,1) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 1 (2,4) |
| SUE | 1 (2,4) |
| Kardiale Ereignisse | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 4 (9,8) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 1 (2,4) |
| Erkrankungen der Leber | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 4 (9,8) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 1 (2,4) |
| Hypertonie | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 2 (4,9) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 1 (2,4) |
| Hyperglykämie | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 2 (4,9) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 1 (2,4) |

| Studie G2201, HGG-Kohorte UESI <i>Customized MedDRA Query</i> | Dabrafenib + Trametinib N = 41 n (%) |
|---|--|
| Pankreatitis | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (2,4) |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 1 (2,4) |
| SUE | 1 (2,4) |
| Uveitis | |
| UE (unabhängig vom Schweregrad) | 1 (2,4) |

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGG: Hochgradig malignes Gliom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Dabrafenib und Trametinib

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Nutzen von Dabrafenib und Trametinib

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

Die Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib sind unter den Handelsnamen Tafinlar® und Mekinist® bereits für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. Für diese liegt kein Orphan-Drug-Status vor.

Gemäß Fachinformation werden Dabrafenib und Trametinib bei beiden Anwendungsgebieten als Kombination angewendet. Die zugelassene Dosierung richtet sich für beide Wirkstoffe nach dem Körpergewicht, Dabrafenib wird zweimal täglich angewendet, Trametinib einmal täglich. Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden.

Für die Nutzenbewertung der beiden Wirkstoffe liegen Daten der pivotalen Studie G2201 und der Studie X2101 (LGG) vor. Studie G2201 ist eine abgeschlossene multizentrische Phase-II-Studie mit 2 Kohorten (LGG und HGG). In die LGG-Kohorte der Studie G2201 wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten (zwischen 12 Monaten und unter 18 Jahren) mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven LGG (gemäß WHO-Klassifikation 2016) eingeschlossen, mit Progression nach chirurgischer Resektion oder mit nicht-resezierbarem Tumor und Notwendigkeit zur systemischen Erstlinientherapie aufgrund des Risikos neurologischer Einschränkungen bei Progression. In die HGG-Kohorte wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten (zwischen 12 Monaten und unter 18 Jahren) mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven HGG (gemäß WHO-Klassifikation 2016) eingeschlossen mit Rezidiv, Progress oder Nichtansprechen auf die Erstlinientherapie bestehend aus dem bestmöglichen chirurgischen Eingriff (Biopsie oder Resektion) mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie. Die Dosierung erfolgte bei beiden Kohorten nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten gemäß Fachinformation, da sie in der Studie G2201 nicht nur gewichts- sondern auch altersabhängig war und ab einem gewissen Alter auch in einer anderen Applikationsform verabreicht werden konnte. Es ist unklar, ob die Unterschiede einen Effekt auf die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Wirkstoffe haben.

In die Studie X2101, Teil C und D, wurden u. a. pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven Gliom eingeschlossen, mit Rezidiv nach bzw. Refraktärität gegenüber allen potentiell kurativen Standardbehandlungen oder mit einer Erkrankung, für welche es keine bekannten kurativen Therapieansätze gibt. Auch in der Studie X2101 gab es Kinder, bei denen die Dosierung nicht gemäß Fachinformation erfolgte. Wie in der Studie G2201 war die Dosierung nicht nur gewichts- sondern auch altersabhängig und konnte auch in einer anderen Applikationsform verabreicht werden. Es ist unklar, ob die Unterschiede einen Effekt auf die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Wirkstoffe haben.

Die Studie G2201 wurde in 58 Zentren in Nord- und Südamerika, Europa und Australien durchgeführt. 62 Kinder der LGG-Kohorte (56,4 %) wurden in Europa behandelt, davon 10 Kinder in Deutschland. Von der HGG-Kohorte wurden 19 Kinder (52,8 %) in Europa behandelt, davon 7 Kinder in Deutschland. Die Studie X2101 fand in 16 Zentren in Australien, Frankreich, Kanada, UK und USA statt. Es liegen keine Informationen vor, wie viele Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Zentren behandelt wurden. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.2 LGG

4.2.1 Design und Methodik der Studie

Für das Anwendungsgebiet „Niedriggradig maligne Gliome“ fließen durch die Darstellung der Studien G2201, HGG-Kohorte, und X2101, Teil C und D, Ergebnisse zur Erstlinie und zu Folgelinien in die Nutzenbewertung ein.

Studie G2201, LGG-Kohorte

Bei der Studie G2201, LGG-Kohorte, handelt es sich um einen offenen, aktiv-kontrollierten RCT einer multizentrischen Phase-II-Studie. Es wurde der Behandlungseffekt von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Carboplatin + Vincristin (Chemotherapie) bei Kindern mit einem fortschreitenden BRAF-V600-Mutation-positivem niedriggradigen Gliom untersucht, die eine systemische Behandlung benötigen (Erstlinie). Die 110 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in den Interventions- und Kontrollarm randomisiert (73 vs. 37 Personen). Die Behandlung sollte fortgeführt werden bis zur Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod, der Therapiebeendigung durch das Prüfpersonal oder die Patientin / den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost to Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor. Bei einer Tumorprogression konnten die Kinder des Interventionsarms die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib unter gewissen Bedingungen fortführen und die Kinder des Kontrollarms konnten die Intervention erhalten (Cross-over). Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate. Grundlage dieser Bewertung sind die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 28.04.2023, dieser sollte 2 Jahre nach Behandlungsbeginn der letzten Person erfolgen.

Die Baseline-Charakteristika waren weitestgehend ausbalanciert zwischen den Behandlungsarmen. Die Studienpopulation bestand zu 60 % aus Mädchen und zu 40 % aus Jungen. Die Kinder der Interventionsgruppe waren mit einem medianen Alter von 10 Jahren etwas älter als die Kinder der Chemotherapie-Gruppe (8 Jahre). 80 % hatten ein Gliom Grad I und knapp 20 % ein Gliom Grad II. Metastasen wiesen 10 % der Interventionsgruppe und 5 % der Kontrollgruppe auf. Eine Operation wurde zuvor bei 83 % durchgeführt.

Die mediane Behandlungsdauer betrug im Interventionsarm 135 (Trametinib) bzw. 140 (Dabrafenib) Wochen und im Kontrollarm 48 (Vincristin) bzw. 54 (Carboplatin) Wochen. 4 der 37 Personen (10,8 %) des Kontrollarms haben die Behandlung nicht begonnen. Außerdem wechselten 12 Personen (32,4 %) nach einer Tumorprogression in den Interventionsarm (Cross-over).

Das Verzerrungspotential der LGG-Kohorte der Studie G2201 wird insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns auf Studienebene als hoch bewertet.

Im European Public Assessment Report (EPAR) wurde angemerkt, dass die Größe des RCT und insbesondere des Kontrollarms begrenzt ist. Daraus ergäbe sich die Möglichkeit des Einflusses prognostischer Faktoren auf die Ergebnisse sowie relativ breite Konfidenzintervalle für die Effekte. Darüber hinaus lagen für die Altersgruppe 1–2 Jahre nur begrenzte Daten vor.

Studie X2101

Bei der Studie X2101 handelt es sich um eine offene, nicht-vergleichende Phase-I/II-Studie zur Evaluation der Sicherheit, Pharmakokinetik und klinischer Aktivität von Trametinib bzw. Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren. In Teil C und D wird u. a. die Kombination der beiden Wirkstoffe bei Kindern mit BRAF-V600-Mutation-positiven Gliomen untersucht. Die Behandlung sollte bis zu einer Tumorprogression, dem Mangel eines klinischen Nutzens, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, dem Tod der

Patientin / des Patienten, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor fortgeführt werden. Die Studie wurde als beendet angesehen, nachdem die zuletzt eingeschlossene Person für mindestens 6 Monate in der Studie beobachtet worden war bzw. die Studie vorzeitig beendet hatte. Der primäre Endpunkt war die Bestimmung der sicheren und tolerierbaren Dosis von Trametinib für die Behandlung pädiatrischer Patientinnen und Patienten. Grundlage dieser Bewertung sind die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 29.12.2020.

In Teil C und D wurden u. a. 36 Kinder mit Gliomen eingeschlossen, von denen 34 (94,4 %) ein niedriggradiges Gliom und 2 Kinder (5,6%) ein hochgradiges Gliom aufwiesen. Es waren gleich viele Jungen und Mädchen mit einem medianen Alter von 10 Jahren eingeschlossen. Der Karnofsky- bzw. Lansky-PS lag bei knapp 90 % der Kinder bei 90 oder 100. 2 Kinder hatten bereits Metastasen entwickelt (5,6 %). 83 % der Kinder wurden zuvor operiert, außerdem wurde bei 92 % bereits eine Arzneimitteltherapie durchgeführt.

Die mediane Behandlungsdauer lag bei 104 (Trametinib) bzw. 105 (Dabrafenib) Wochen. 14 Kinder (39 %) brachen die Therapie vor Studienende ab, 22 Kinder (61 %) wechselten nach Studienende in die Roll-Over-Studie.

In der Studie X2101, Teil C und D, fand kein Vergleich mit einem aktiven Wirkstoff oder Placebo statt, daher wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

4.2.2 Mortalität

In der LGG-Kohorte der Studie G2201 ist 1 Person (2,7 %) im Chemotherapie-Arm verstorben, im Interventionsarm (Dabrafenib + Trametinib) gab es keine Todesfälle ($p = 0,13$).

In Teil C und D der Studie X2101 traten keine Todesfälle auf.

Auf Basis der vorgelegten Daten und seltenen Todesfällen wird von keinem Effekt von Dabrafenib + Trametinib auf die Mortalität ausgegangen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird als hoch eingeschätzt.

4.2.3 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu den Endpunkten „Tumoransprechen“ und „Progressionsfreies Überleben“ vor, die in der vorliegenden Operationalisierung jedoch nicht als patientenrelevant eingeschätzt werden. Von der Studie G2201, LGG-Kohorte, wurden die Ergebnisse zur Gesamtansprechrate (ORR) im Anhang dargestellt, da es der primäre Endpunkt der Studie war. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Die vom pU ergänzend dargestellten Daten zum PROMIS PGH 7+2 (Eltern-/Betreuerversion) waren aufgrund zu geringer Rücklaufquoten im Chemotherapie-Arm (< 70 %) sowie großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %) nicht auswertbar.

Es liegen keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität vor.

4.2.4 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU ebenfalls ergänzende Daten zum eltern-/betreuerberichteten Endpunkt „PROMIS PGH 7+2“ vor. Diese waren aufgrund zu geringer Rücklaufquoten im Chemotherapie-Arm (< 70 %) sowie großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %) nicht auswertbar.

Es liegen daher keine Ergebnisse zu Endpunkten der Lebensqualität vor.

4.2.5 Sicherheit

Studie G2201, LGG-Kohorte

Die Auswertungen zur Sicherheit der Studie G2201, LGG-Kohorte, beziehen sich auf UE, die ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Eine Progression der Tumorerkrankung wurde nicht als ein UE gewertet.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Die mediane Beobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte betrug im Interventionsarm 33,2 Monate und im Chemotherapie-Arm 12,5 Monate. Aufgrund der großen Unterschiede wurde zur Beurteilung der Effekte das Hazard Ratio (HR) der Ereigniszeitanalysen abgebildet.

Insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential der Studie G2201 als hoch eingestuft.

Auf aggregierter Ebene der Gesamtraten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dabrafenib + Trametinib bei der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR: 0,16 (95%-KI: [0,09; 0,29])) und bei der medianen Zeit bis zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE (HR: 0,13 (95%-KI: [0,03; 0,50])).

Auf Ebene der Systemorganklassen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dabrafenib + Trametinib bei „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Psychiatrische Erkrankungen“. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Chemotherapie-Arms war in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ erkennbar.

Bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigten sich auf Ebene der Systemorganklassen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dabrafenib + Trametinib bei „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

Bei SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib + Trametinib in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“.

Bei den UESI zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dabrafenib + Trametinib bei „Toxizität mit Bezug zur Haut“ (UE), „Fieber“ (UE), „Neutropenie“ (UE, SUE und schwere UE) sowie „Überempfindlichkeitsreaktionen“ (UE, schwere UE).

Bei den Subgruppenanalysen nach Alter (< 6 Jahre vs. 6 bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre) wurden keine signifikanten Interaktionen festgestellt, welche über mehrere Kategorien konsistent waren. Es ist daher von einem einheitlichen Sicherheitsprofil hinsichtlich des Alters in der Studie G2201 auszugehen.

Studie X2101, Teil C und D

Die Ergebnisse zur Sicherheit sind für die Studie X2101 lediglich deskriptiv, da es sich um eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe handelt.

Es traten bei allen Patientinnen und Patienten (100 %) UE auf. 22 Personen (61,1 %) hatten ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und 15 Personen (41,7 %) ein SUE. Der Anteil an Personen, bei denen ein UE zum Abbruch der Studienmedikation führte, ist mit 8 Personen (22,2 %) deutlich höher als in der Studie G2201 (Interventionsarm: 4 Personen (5,5 %)).

Eine Interpretation und Bewertung der UE der Studie X2101 ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.

4.3 HGG

4.3.1 Design und Methodik der Studie

Studie G2201, HGG-Kohorte

Für die HGG-Kohorte der Studie G2201 wurde eine einarmige Studie zur Untersuchung des Behandlungseffekts von Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit einem rezidiviertem oder refraktärem BRAF-V600-Mutation-positiven hochgradig malignem Gliom (pHGG) nach mindestens einer vorhergehenden Therapielinie durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR). Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zu einer Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod der Patientin / des Patienten, der Therapiebeendigung durch das Prüfpersonal oder die Patientin / den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, einem Lost to Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor. Bei Progression konnte die Behandlung unter gewissen Bedingungen fortgesetzt werden. Grundlage dieser Bewertung sind die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 28.04.2023, dieser sollte 2 Jahre nach Behandlungsbeginn der letzten Person erfolgen.

In die Studie eingeschlossen wurden 41 Kinder, die im Median 13 Jahre alt waren. 34 von ihnen (82,9 %) hatten ein primäres HGG, 7 (17,1 %) ein sekundäres HGG. Bei 97,6 % war der Tumor zuvor operiert worden, ein residualer Tumor bestand danach noch bei 25 Kindern (61 %). Außerdem hatten 37 Kinder (90,2 %) zuvor eine Strahlentherapie erhalten und 33 Kinder (80,5 %) eine Arzneimitteltherapie. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 121 Wochen (min; max: 1,3; 213,4) und die mediane Beobachtungsdauer bei 196,4 Wochen (min; max: 138,6; 265,9). Insgesamt haben 24 Kinder (58,5 %) die Behandlung abgebrochen, 19 Kinder (46,3 %) aufgrund einer Tumorprogression und 2 (4,9 %), weil sie verstorben sind. Ein Überlebens-Follow-up erfolgte bei 9 Kindern (22 %).

Zum Vergleich zur einarmigen Studie stellt der pU im Dossier Ergebnisse anderer Studien dar, die im Rahmen einer Literaturrecherche identifiziert wurden. Eingeschlossen wurde Literatur zu Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem pHGG unabhängig von einer BRAF-Mutation unter der im Anwendungsgebiet eingesetzten und zugelassenen Chemotherapie mit Temozolomid (als Monotherapie bzw. in Kombination mit anderen Wirkstoffen). Eine Gegenüberstellung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Baseline-Charakteristika wurde nicht vorgenommen. Mögliches Confounding und Effektmodifikation wurde nicht adressiert. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten der Vergleichsstudien keine BRAF-Mutation aufweisen. Die vorgelegten Vergleiche werden daher als methodisch ungeeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential der Studie G2201, HGG-Kohorte, wird bedingt durch das einarmige Studiendesign auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet. Aufgrund der geringen Studiengröße (N = 41) ist die Aussagekraft der Daten eingeschränkt.

Im EPAR wurde angemerkt, dass die relevante Kohorte klein ist und ein randomisierter Vergleichsarm fehlt. Für die jüngsten Kinder in der HGG-Kohorte liegen nur begrenzte Daten vor, da nur 5 Kinder (12,2 %) zwischen 12 Monaten und 6 Jahren alt, und davon nur 2 Kinder 1–2 Jahre alt waren.

4.3.2 Mortalität

Von 41 Personen in der ITT-Population waren zum Zeitpunkt des finale Datenschnitts 17 Personen (41,5 %) verstorben. Die 30-Monate-Überlebensrate lag bei 58,4 % (95%-KI: [41,3; 72,1]).

Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Dabrafenib + Trametinib auf die Mortalität für Kinder mit HGG kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.3.3 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu den Endpunkten „Tumoransprechen“ und „Progressionsfreies Überleben“ vor, die in der vorliegenden Operationalisierung jedoch nicht als patientenrelevant eingeschätzt werden. Die Gesamtansprechraten (ORR) wurde im Anhang dargestellt, da es der primäre Endpunkt war. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet.

Es liegen keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität vor.

4.3.4 Lebensqualität

Es liegen keine Ergebnisse zu Endpunkten der Lebensqualität vor.

4.3.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (N = 41). Es werden sämtliche unerwünschten Ereignisse als UE gewertet, die ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten. Die Progression der Tumorerkrankung wurde nicht als ein UE gewertet. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind.

Die mediane Behandlungsdauer betrug in der HGG-Kohorte 121 Wochen. Zum vorliegenden Datenschnitt vom 28.04.2023 sind bei allen Personen (N = 41; 100 %) UE aufgetreten. Von diesen wiesen 73,2 % ein UE CTCAE-Grad ≥ 3 und 68,3 % ein SUE auf. 2 Personen (4,9 %) brachen die Behandlung von Dabrafenib + Trametinib aufgrund von UE ab.

UE jeglichen Schweregrads wurden bei mindestens 50 % der Personen in den Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ dokumentiert.

Ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) wurde bei mindestens 5 % der Personen in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“, „Untersuchungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Psychiatrische Erkrankungen“ dokumentiert.

Ein SUE wurde bei mindestens 5 % der Personen in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sowie „Psychiatrische Erkrankungen“ dokumentiert.

Vor dem Hintergrund eines fehlenden Vergleichs ist eine abschließende Bewertung zur Sicherheit von Dabrafenib + Trametinib bei HGG nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Dabrafenib und Trametinib sind zugelassen

- zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen (kurz: LGG);
- 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 (kurz: HGG).

Die Nutzenbewertung von Dabrafenib und Trametinib basiert auf den zulassungsbegründenden Studien G2201 und X2101, Teil C und D.

Studie G2201 ist eine abgeschlossene multizentrische Phase-II-Studie mit 2 Kohorten (LGG und HGG). Für die LGG-Kohorte wurde ein offener, aktiv-kontrollierter RCT durchgeführt. Es wurde der Behandlungseffekt von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Chemotherapie (Carboplatin + Vincristin) bei Kindern mit einem fortschreitenden BRAF-V600-Mutation-positivem niedriggradigen Gliom untersucht, die eine systemische Behandlung benötigen (Erstlinie). Für die HGG-Kohorte wurde eine einarmige Studie zur Untersuchung des Behandlungseffekts von Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit einem rezidiviertem oder refraktärem BRAF-V600-Mutation-positivem hochgradig malignem Gliom (pHGG) nach mindestens einer vorhergehenden Therapielinie durchgeführt.

Studie X2101 ist eine offene Phase-I/II-Studie zur Evaluation von Sicherheit, Pharmakokinetik und klinischer Aktivität von Trametinib bzw. Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren. In Teil C und D wurde u. a. die Kombination der beiden Wirkstoffe bei Kindern mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliomen untersucht.

Für das Anwendungsgebiet LGG fließen durch die Darstellung der Studien G2201, HGG-Kohorte, und X2101, Teil C und D, Ergebnisse zur Erstlinie und zu Folgelinien in die Nutzenbewertung ein.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Dabrafenib + Trametinib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

**Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien zu LGG
(Studien G2201, LGG-Kohorte, und X2101)**

| Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu LGG | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | | | Chemotherapie N = 33 | | | Wirkstoff vs. Komparator HR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | Effekt |
|---|-----------------------------------|------------------------------|---|-------------------------|------------------------------|---|--|--------|
| | N ¹⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI] | N ¹⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI] | | |
| Mortalität | | | | | | | | |
| Gesamtüberleben | | | | | | | | |
| G2201, LGG-Kohorte | 73 | 0 | - | 37 | 1 | - | n. a. 0,13 | ↔ |
| X2101 | 36 | 0 | 0 | - | - | - | - | |
| Sicherheit³⁾ | | | | | | | | |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3 | | | | | | | | |
| G2201, LGG-Kohorte | 73 | 39 (53,4) | 28,6 [10,1; n. a.] | 33 | 31 (93,9) | 1,0 [0,7; 1,7] | 0,16 [0,09; 0,29] < 0,001 | ↑ |
| X2101 | 36 | 22 (61,1) | - | - | - | - | - | |
| SUE | | | | | | | | |
| G2201, LGG-Kohorte | 73 | 34 (46,6) | 43,5 [13,9; n. a.] | 33 | 14 (42,4) | 9,7 [3,1; n. a.] | 0,68 [0,35; 1,30] 0,235 | ↔ |
| X2101 | 36 | 15 (41,7) | - | - | - | - | - | |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | | | | | | | | |
| G2201, LGG-Kohorte | 73 | 4 (5,5) | n. a. [n. a.; n. a.] | 33 | 8 (24,2) | n. a. [11,3; n. a.] | 0,13 [0,03; 0,50] < 0,001 | ↑ |
| X2101 | 36 | 8 (22,2) | - | - | - | - | - | |

¹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

¹⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, P-Wert basierend auf zweiseitigen Log-Rank-Test.

²⁾ Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Für den Chemotherapie-Arm erfolgte eine Zensurierung bei Behandlungswechsel. Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.1.6 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu HGG (Studie G2201, HGG-Kohorte)

| Studie G2201, HGG-Kohorte Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu HGG | Dabrafenib + Trametinib N = 41 | |
|--|-----------------------------------|------------------------------|
| | N ¹⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) |
| Mortalität | | |
| Todesfälle | 41 | 17 (41,5) |
| Sicherheit²⁾ | | |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3 | 41 | 30 (73,2) |
| SUE | 41 | 28 (68,3) |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 41 | 2 (4,9) |

¹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

²⁾ Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.2.5 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGG: Hochgradig malignes Gliom; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Blakeley JO, Coons SJ, Corboy JR, Kline Leidy N, Mendoza TR, Wefel JS.** Clinical outcome assessment in malignant glioma trials: measuring signs, symptoms, and functional limitations. *Neuro Oncol* 2016;18 Suppl 2(Suppl 2):ii13-ii20.
2. **Erker C, Tamrazi B, Poussaint TY, Mueller S, Mata-Mbemba D, Franceschi E, et al.** Response assessment in paediatric high-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol* 2020;21(6):e317-e329.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Finlee (International non proprietary name: dabrafenib): European public assessment report EMEA/H/C/005885/0000 [online]. 14.09.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 25.06.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/finlee-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Spexotras (International non proprietary name: Trametinib): European public assessment report EMEA/H/C/005885/0000 [online]. 09.11.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 25.06.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spexotras-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. **Fangusaro J, Jones DT, Packer RJ, Gutmann DH, Milde T, Witt O, et al.** Pediatric low-grade glioma: state-of-the-art and ongoing challenges. *Neuro Oncol* 2024;26(1):25-37.
6. **Fangusaro J, Witt O, Hernaiz Driever P, Bag AK, de Blank P, Kadom N, et al.** Response assessment in paediatric low-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol* 2020;21(6):e305-e316.
7. **Kilburn LB, Khuong-Quang DA, Hansford JR, Landi D, van der Lugt J, Leary SES, et al.** The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. *Nat Med* 2024;30(1):207-217.
8. **Novartis.** An open-label, dose-escalation, phase I/II study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of the mek inhibitor trametinib in children and adolescents subjects with cancer or plexiform neurofibromas and trametinib in combination with dabrafenib in children and adolescents with cancers harboring V600 mutation; clinical study report [unveröffentlicht]. 28.11.2022.
9. **Novartis.** 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 [unveröffentlicht]. 28.09.2023.
10. **Novartis.** 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, cut off date 23.08.2021 [unveröffentlicht]. 25.07.2022.
11. **Novartis.** 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); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 28.04.2023.

12. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dabrafenib (Finlee) [unveröffentlicht]. 25.04.2024.
13. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Trametinib (Spexotras) [unveröffentlicht]. 25.04.2024.
14. **Novartis Pharma.** Finlee 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 05.2024. Berlin. [Zugriff: 16.07.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. **Novartis Pharma.** Spexotras 0,05 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen [online]. 05.2024. Berlin. [Zugriff: 16.07.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. **Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ.** Response assessment in neuro-oncology clinical trials. J Clin Oncol 2017;35(21):2439-2449.

Anhang

Dosierungsschemata gemäß Fachinformation [14,15]

| Körpergewicht* | Empfohlene Dosis (mg Dabrafenib) zweimal täglich | Empfohlene Dosis (Anzahl von 10-mg-Tabletten) zweimal täglich |
|----------------|--|---|
| 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 |

*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.
Dosierungshinweise für die Behandlung mit Trametinib bei Anwendung in Kombination mit Finlee sind den Abschnitten „Dosierung“ und „Art der Anwendung“ in der Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zu entnehmen.

Abbildung 2: Dosierungsschema nach Körpergewicht von Dabrafenib

| Körpergewicht* | Empfohlene Dosis | |
|----------------|---|--------------------------|
| | Volumen der Lösung zum Einnehmen (ml) einmal täglich | entspricht mg Trametinib |
| 8 kg | 6 ml | 0,30 mg |
| 9 bis 10 kg | 7 ml | 0,35 mg |
| 11 kg | 8 ml | 0,40 mg |
| 12 bis 13 kg | 9 ml | 0,45 mg |
| 14 bis 17 kg | 11 ml | 0,55 mg |
| 18 bis 21 kg | 14 ml | 0,70 mg |
| 22 bis 25 kg | 17 ml | 0,85 mg |
| 26 bis 29 kg | 18 ml | 0,90 mg |
| 30 bis 33 kg | 20 ml | 1 mg |
| 34 bis 37 kg | 23 ml | 1,15 mg |
| 38 bis 41 kg | 25 ml | 1,25 mg |
| 42 bis 45 kg | 28 ml | 1,40 mg |
| 46 bis 50 kg | 32 ml | 1,60 mg |
| ≥ 51 kg | 40 ml | 2 mg |

*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.
Dosierungshinweise für die Behandlung mit Dabrafenib bei Anwendung in Kombination mit Spexotras sind den Abschnitten „Dosierung“ und „Art der Anwendung“ in der Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu entnehmen.

Abbildung 3: Dosierungsschema nach Körpergewicht von Trametinib

WHO-Klassifikation von ZNS-Tumoren (2016)

| WHO grades of select CNS tumours | | | |
|---|-----------|--|---------------|
| Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours | | | |
| Diffuse astrocytoma, IDH-mutant | II | Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma | I |
| Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant | III | Papillary glioneuronal tumour | I |
| Glioblastoma, IDH-wildtype | IV | Rosette-forming glioneuronal tumour | I |
| Glioblastoma, IDH-mutant | IV | Central neurocytoma | II |
| Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant | IV | Extraventricular neurocytoma | II |
| Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted | II | Cerebellar liponeurocytoma | II |
| Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted | III | | |
| Other astrocytic tumours | | Tumours of the pineal region | |
| Pilocytic astrocytoma | I | Pineocytoma | I |
| Subependymal giant cell astrocytoma | I | Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation | II or III |
| Pleomorphic xanthoastrocytoma | II | Pineoblastoma | IV |
| Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma | III | Papillary tumour of the pineal region | II or III |
| Ependymal tumours | | Embryonal tumours | |
| Subependymoma | I | Medulloblastoma (all subtypes) | IV |
| Myxopapillary ependymoma | I | Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered | IV |
| Ependymoma | II | Medulloepithelioma | IV |
| Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive | II or III | CNS embryonal tumour, NOS | IV |
| Anaplastic ependymoma | III | Atypical teratoid/rhabdoid tumour | IV |
| Other gliomas | | CNS embryonal tumour with rhabdoid features | IV |
| Angiocentric glioma | I | | |
| Chordoid glioma of third ventricle | II | Tumours of the cranial and paraspinal nerves | |
| Choroid plexus tumours | | Schwannoma | I |
| Choroid plexus papilloma | I | Neurofibroma | I |
| Atypical choroid plexus papilloma | II | Perineurioma | I |
| Choroid plexus carcinoma | III | Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST) | II, III or IV |
| Neuronal and mixed neuronal-glial tumours | | Meningiomas | |
| Dysembryoplastic neuroepithelial tumour | I | Meningioma | I |
| Gangliocytoma | I | Atypical meningioma | II |
| Ganglioglioma | I | Anaplastic (malignant) meningioma | III |
| Anaplastic ganglioglioma | III | | |
| Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos) | I | Mesenchymal, non-meningothelial tumours | |
| | | Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma | I, II or III |
| | | Haemangioblastoma | I |
| | | Tumours of the sellar region | |
| | | Craniopharyngioma | I |
| | | Granular cell tumour | I |
| | | Pituicytoma | I |
| | | Spindle cell oncocyoma | I |

Abbildung 4: WHO-Klassifikation von ZNS-Tumoren (2016) [9]

WHO-Klassifikation von Gliomen (2021)

Table 1. 2021 WHO Classification of Gliomas, Glioneuronal Tumors, and Neuronal Tumors*

| | |
|--|--|
| <p>Adult-type diffuse gliomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astrocytoma, IDH-mutant • Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted • Glioblastoma, IDH-wildtype | <p>Glioneuronal and neuronal tumors#</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ganglioglioma • Gangliocytoma • Desmoplastic infantile ganglioglioma/desmoplastic infantile astrocytoma • Dysembryoplastic neuroepithelial tumor • Diffuse glioneuronal tumor • Myxoid glioneuronal tumor • Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor • Mutinodular and vacuolating neuronal tumor • Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease) • Central neurocytoma • Extraventricular neurocytoma • Cerebellar liponeurocytoma |
| <p>Pediatric-type diffuse low-grade gliomas#</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i>- or <i>MYBL1</i>-altered • Angiocentric glioma • Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young • Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered | <p>Ependymal tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supratentorial ependymoma • Supratentorial ependymoma, <i>ZFTA</i> fusion-positive • Supratentorial ependymoma, <i>YAP1</i> fusion-positive • Posterior fossa ependymoma • Posterior fossa group A (PFA) ependymoma • Posterior fossa group b (PFB) ependymoma • Spinal ependymoma • Spinal ependymoma, <i>MYCN</i>-amplified • Myxopapillary ependymoma • Subependymoma |
| <p>Pediatric-type diffuse high-grade gliomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diffuse midline glioma, H3 K27-altered • Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant • Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype • Infant-type hemispheric glioma | |
| <p>Circumscribed astrocytic gliomas#</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pilocytic astrocytoma • High-grade astrocytoma with piloid features • Pleomorphic xanthoastrocytoma • Subependymal giant cell astrocytoma • Chordoid glioma • Astroblastoma, <i>MN1</i>-altered | |

#Underlined categories represent those which include pediatric low-grade glioma (pLGG).

*Reference: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central Nervous System Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). <https://publications.iarc.fr/601>.

Abbildung 5: WHO-Klassifikation von Gliomen 2021 [5]

Angepasste RANO-Kriterien der Studie G2201

LGG

Vollständiges Ansprechen

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

Erfolgt 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird diese Reaktion nur als stabile Erkrankung gewertet.

Partielles Ansprechen

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

Erfolgt 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird diese Reaktion nur als stabile Erkrankung betrachtet.

Fortschreitende Erkrankung / Tumorprogression (PD)

- Zunahme der Summe der messbaren Läsionen um mindestens 25 % (im Vergleich zum Ausgangswert, wenn keine Abnahme zu verzeichnen ist) bei gleichbleibender oder steigender Kortikosteroiddosis im Vergleich zum Ausgangswert oder zum besten Ansprechen nach Beginn der Therapie, die nicht auf komorbide Ereignisse zurückzuführen ist, ODER
- Auftreten neuer Läsionen ODER
- deutliches Fortschreiten der nicht messbaren Läsionen ODER
- eindeutige klinische Verschlechterung, die nicht auf andere Ursachen als den Tumor oder eine Verringerung der Kortikosteroiddosis zurückzuführen ist.

Das Ausbleiben einer erneuten Untersuchung aufgrund von Tod oder Verschlechterung des Zustands sollte ebenfalls als Progression betrachtet werden.

Stabile Erkrankung

- Wenn eine Person nicht für CR, PR oder PD in Frage kommt und stabile Läsionen bei gleicher oder niedrigerer Kortikosteroiddosis im Vergleich zum Baseline-Scan und klinisch stabilem Status aufweist.
- Falls die Kortikosteroiddosis aufgrund neuer Symptome und Anzeichen erhöht wurde, ohne dass ein Fortschreiten der Krankheit durch bildgebende Verfahren bestätigt wurde, und eine nachfolgende bildgebende Untersuchung zeigt, dass diese Erhöhung der Kortikosteroiddosis aufgrund eines Fortschreitens der Krankheit erforderlich war, wird die letzte Untersuchung, die eine stabile Krankheit zeigt, als die Untersuchung angesehen, die durchgeführt wurde, als die Kortikosteroiddosis der Ausgangsdosis entsprach.

Eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis allein, ohne dass eine klinische Verschlechterung im Zusammenhang mit dem Tumor vorliegt, wird nicht als Kriterium für das Fortschreiten der Erkrankung herangezogen. Bei Personen mit stabilen bildgebenden Untersuchungen, deren Kortikosteroiddosis aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung im Zusammenhang mit dem Tumor erhöht wurde, kann nicht von einer stabilen Erkrankung oder einer Progression ausgegangen werden. Sie sollten genau beobachtet werden. Wenn die Kortikosteroiddosis wieder auf den Ausgangswert reduziert werden kann, gilt die Krankheit als stabil; wird eine weitere klinische Verschlechterung im Zusammenhang mit dem Tumor festgestellt, gilt die Krankheit als fortge-

schritten. Das Datum der Progression sollte der erste Zeitpunkt sein, an dem eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis erforderlich war.

HGG

Vollständiges Ansprechen

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

Erfolgt 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird dieses Ansprechen nur als stabile Erkrankung gewertet.

Partielles Ansprechen

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

Erfolgt 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird dieses Ansprechen nur als stabile Erkrankung gewertet.

Fortschreitende Erkrankung / Tumorprogression (PD)

- Um $\geq 25\%$ Vergrößerung der verstärkten Läsionen bei gleichbleibender oder steigender Kortikosteroiddosis ODER
- signifikante Zunahme der nicht verstärkten T2/FLAIR-Läsionen bei gleichbleibender oder steigender Kortikosteroiddosis im Vergleich zum Ausgangswert oder zum besten Ansprechen nach Beginn der Therapie, die nicht auf komorbide Ereignisse zurückzuführen ist, ODER
- Auftreten neuer Läsionen ODER
- deutliches Fortschreiten von nicht messbaren Läsionen ODER
- eindeutige klinische Verschlechterung, die nicht auf andere Ursachen als den Tumor oder eine Verringerung der Kortikosteroiddosis zurückzuführen ist.

Das Ausbleiben einer erneuten Untersuchung aufgrund von Tod oder Verschlechterung des Zustands sollte ebenfalls als Progression betrachtet werden.

Stabile Erkrankung

- Wenn eine Person nicht für CR, PR oder PD in Frage kommt und stabile nicht-verstärkte (T2/FLAIR-) Läsionen bei gleicher oder niedrigerer Kortikosteroiddosis im Vergleich zum Baseline-Scan und klinisch stabilem Status aufweist.
- Falls die Kortikosteroiddosis aufgrund neuer Symptome und Anzeichen erhöht wurde, ohne dass ein Fortschreiten der Erkrankung auf dem Neuroimaging bestätigt wurde, und die nachfolgende Bildgebung zeigt, dass diese Erhöhung der Kortikosteroiddosis aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung erforderlich war, wird die letzte Untersuchung, die eine stabile Erkrankung zeigt, als die Untersuchung angesehen, die durchgeführt wurde, als die Kortikosteroiddosis der Ausgangsdosis entsprach.

Eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis allein, ohne dass eine klinische Verschlechterung im Zusammenhang mit dem Tumor vorliegt, wird nicht als Kriterium für das Fortschreiten der Erkrankung herangezogen. Bei Personen mit stabilen bildgebenden Untersuchungen, deren Kortikosteroid-

dosis aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung im Zusammenhang mit dem Tumor erhöht wurde, kann nicht von einer stabilen Erkrankung oder einer Progression ausgegangen werden. Sie sollten genau beobachtet werden. Wenn die Kortikosteroiddosis wieder auf den Ausgangswert reduziert werden kann, gilt die Krankheit als stabil; wird eine weitere klinische Verschlechterung im Zusammenhang mit dem Tumor festgestellt, gilt die Krankheit als fortgeschritten. Das Datum der Progression sollte der erste Zeitpunkt sein, an dem eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis erforderlich war.

Gesamtansprechrates

Studie G2201, LGG-Kohorte

Tabelle 31: Gesamtansprechrates, Beurteilung des Ansprechens durch zentrales unabhängiges Reviewkomitee; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, LGG-Kohorte Gesamtansprechrates (ergänzend dargestellt) | Dabrafenib + Trametinib N = 73 | Chemotherapie N = 37 |
|---|-----------------------------------|-------------------------|
| <i>Bestes Ansprechen¹⁾, n (%)</i> | | |
| Vollständiges Ansprechen | 2 (2,7) | 1 (2,7) |
| Partielles Ansprechen | 38 (52,1) | 5 (13,5) |
| Stabile Erkrankung | 24 (32,9) | 12 (32,4) |
| Krankheitsprogression | 8 (11,0) | 13 (35,1) |
| Unbekannt | 1 (1,4) | 6 (16,2) |
| Gesamtansprechrates (ORR), n (%) | 40 (54,8) | 6 (16,2) |
| RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾ | 3,38 [1,58; 7,24]; < 0,001 | |

¹⁾ Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt.

²⁾ RR (inkl. 95%-KI) basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, zweiseitiger p-Wert.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; n. a.: nicht anwendbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; RR: Relatives Risiko.

Studie G2201, HGG-Kohorte

Tabelle 32: Gesamtansprechrates, Beurteilung des Ansprechens durch zentrales unabhängiges Reviewkomitee; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

| Studie G2201, HGG-Kohorte Gesamtansprechrates | Dabrafenib + Trametinib N = 41 |
|--|-----------------------------------|
| <i>Bestes Ansprechen¹⁾, n (%)</i> | |
| Vollständiges Ansprechen | 14 (34,1) |
| Partielles Ansprechen | 9 (22,0) |
| Stabile Erkrankung | 5 (12,2) |
| Krankheitsprogression | 10 (24,4) |
| Unbekannt | 3 (7,3) |
| Gesamtansprechrates (ORR), n (%) [95%-KI] | 23 (56,1) [39,7; 71,5] |

¹⁾ Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für hochgradig maligne Gliome (RANO-HGG). Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt.

Abkürzungen: HGG: Hochgradig malignes Gliom; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology.