

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trametinib (Spexotras[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie (Anwendungsgebiet A)	18
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib (Anwendungsgebiet B)..	26
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
BSC	Best Supportive Care
CBR	Clinical benefit rate (klinische Nutzenrate)
CE	Conformité Européenne
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMQ	Customized MedDRA Query (benutzerdefinierte Abfrage des MedDRA)
CR	Complete response (vollständiges Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HGG	High-grade glioma (hochgradig malignes Gliom)
HR	Hazard Ratio
ILK	Interstitielle Lungenkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LGG	Low-grade glioma (niedriggradig malignes Gliom)
LVEF	Left ventricular ejection fraction (linksventrikulären Auswurffraktion)
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht berechenbar
n.e.	Nicht erreicht
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PGH-7+2	Pediatric Global Health 7+2
pHGG	Pediatric high-grade glioma (pädiatrisches HGG)
pLGG	Pediatric low-grade glioma (pädiatrisches LGG)
PR	Partial response (partiellles Ansprechen)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RAS	Rat sarcoma
RPED	Retinal pigment epithelium detachment (Ablösung des Netzhautpigmentepithels)
RR	Relatives Risiko
RVO	Retinal vein occlusion (Netzhautvenenverschluss)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trametinib
Handelsname:	Spexotras®
ATC-Code:	L01EE01
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41417
Pharmazentralnummer (PZN)	18598676
ICD-10-GM-Code	<p>LGG C71.0, C71.1, C71.2, C71.3, C71.4, C71.5, C71.6, C71.7, C71.8, C71.9</p> <p>HGG C71.0, C71.1, C71.2, C71.3, C71.4, C71.5, C71.6, C71.7, C71.8, C71.9, C72.9</p>
Alpha-ID	<p>LGG I132657, I132872, I132664, I132669, I132675, I132681, I132687, I132699, I132928, I132710, I127454</p> <p>HGG I132869, I132873, I130610, I132876, I132879, I132688, I132883, I132886, I132892, I32720, I30385</p>
Abkürzungen: HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<u>Niedriggradig malignes Gliom</u> Spexotras in Kombination mit Dabrafenib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (<i>low-grade glioma</i> , LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen.	5. Januar 2024	A
<u>Hochgradig malignes Gliom</u> Spexotras in Kombination mit Dabrafenib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (<i>high-grade glioma</i> , HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.	5. Januar 2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen	Nicht zutreffend.
B	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiete A und B

Nicht zutreffend.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trametinib ist nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht übersteigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt.

Für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist aus diesem Grund keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A: LGG

Die Bewertung basiert auf dem randomisierten Teil der Studie CDRB436G2201¹, in der Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurden (LGG-Kohorte). Die Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 28.04.2023 (Tabelle 1-8):

Für das **Gesamtüberleben (OS)** zeigte sich, wie aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse zu erwarten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Das **Tumoransprechen**² wurde mittels RANO-LGG-Kriterien erhoben, die neben bildgebenden Verfahren auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie den Verbrauch an Kortikosteroiden berücksichtigen. Sowohl Gesamtansprechrates (ORR) als auch klinische Nutzenrate (CBR) waren mit 54,8 % (vs. 16,2 %) und 86,3 % (vs. 43,2 %) unter Dabrafenib + Trametinib statistisch signifikant höher als unter der Chemotherapie (RR [95 %-KI]: 3,38 [1,58; 7,24]; $p < 0,001$ bzw. RR [95 %-KI]: 2,00 [1,36; 2,92]; $p < 0,001$). Auch das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse, der Zeit bis zum Ansprechen, bestätigt die statistisch signifikante Überlegenheit von Dabrafenib + Trametinib (HR [95 %-KI]: 3,84 [1,63; 9,07]; $p < 0,001$).

Für das **progressionsfreie Überleben (PFS)**², beurteilt mittels RANO-LGG-Kriterien, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,22; 0,59]; $p < 0,001$). Das mediane PFS war unter Dabrafenib + Trametinib nahezu dreimal so lange wie unter der Chemotherapie (24,9 Monate vs. 7,2 Monate).

Krankheitssymptomatik und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurden mittels der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS PGH-7+2 erhoben. Da nur für 86,3 % bzw. 62,2 % der Patienten im Dabrafenib + Trametinib- bzw. Chemotherapie-Arm zu Studienbeginn sowie zu

¹ Im vorliegenden Nutzendossier G2201 genannt

² Dargestellt sind jeweils die Ergebnisse der verblindeten Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mindestens einem weiteren Zeitpunkt ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, wurden die Ergebnisse ergänzend dargestellt. Basierend auf der Analyse der stetigen Daten zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib für Fatigue sowie für den Global Health Score (MD [95 %-KI]: -4,04 [-6,57; -1,51]; $p = 0,002$ bzw. MD [95 %-KI]: 7,14 [3,58; 10,70]; $p < 0,001$). Für Beeinträchtigung durch Schmerz war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen (MD [95 %-KI]: -0,85 [-3,40; 1,71]; $p = 0,512$).

Die Auswertung der **Verträglichkeit** belegt einen geringeren Schaden von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie. Statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib zeigten sich auf Ebene der Gesamtraten für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie für Abbrüche wegen UE (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,09; 0,29]; $p < 0,001$ bzw. HR [95 %-KI]: 0,13 [0,03; 0,50]; $p < 0,001$). Auch die Betrachtung spezifischer UE ergab nahezu ausschließlich Vorteile für Dabrafenib + Trametinib, u.a. hinsichtlich Myelosuppression, gastrointestinaler Toxizität, Hypersensibilität, Neurotoxizität und Haarausfall, die die typischen und sehr belastenden Nebenwirkungen einer Platin-basierten Chemotherapie darstellen. Ein statistisch signifikanter Nachteil von Dabrafenib + Trametinib zeigte sich lediglich für Fieber (PT) und Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ).

Zusammenfassend führt Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Standard-Chemotherapie zu statistisch signifikanten Vorteilen bei Tumoransprechen sowie PFS und ist zugleich mit einer bedeutsamen, statistisch signifikanten Vermeidung u.a. schwerer Nebenwirkungen verbunden.

Anwendungsgebiet B: HGG

Die Bewertung beruht auf dem einarmigen Teil der Studie G2201, in dem Dabrafenib + Trametinib bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem pHGG und BRAF-V600E-Mutation evaluiert wurden (HGG-Kohorte; Tabelle 1-9). Daten zu pHGG-Patienten mit BRAF-V600E-Mutation für einen historischen Vergleich sind nicht verfügbar. Ergänzend wurden deshalb die in der Literatur identifizierten Ergebnisse von Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem pHGG unabhängig von einer BRAF-Mutation unter der im Anwendungsgebiet eingesetzten und zugelassenen Chemotherapie mit Temozolomid (als Monotherapie bzw. in Kombination mit anderen Wirkstoffen) dargestellt:

Das mediane **Gesamtüberleben** [95 %-KI] wurde nach einer medianen Nachbeobachtung von 45,2 Monaten nicht erreicht [19,8; n.b.]. Das 2- bzw. 4-Jahres-OS [95 %-KI] betrug 61,0 % [43,8; 74,4] bzw. 55,1 % [37,9; 69,4]. Dagegen betrug das mediane OS bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem pHGG unter Temozolomid lediglich 4,7 bis 22,5 Monate.

Das **Tumoransprechen** wurde mittels RANO-HGG-Kriterien erhoben, die neben bildgebenden Verfahren auch den klinisch-neurologischen Status sowie den Verbrauch an Kortikosteroiden berücksichtigen. Mit einer ORR [95 %-KI] von 56,1 % [39,7; 71,5] gemäß Bewertung durch unabhängiges Review wurde der primäre Endpunkt erreicht. Ein vollständiges Ansprechen erreichten 34,1 % der Patienten. Bei Bewertung durch den Prüfarzt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

lag die ORR bei 61,0 % [44,5; 75,8]. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 27,4 Monate [9,2; n.b.] bzw. 32,7 Monate [14,9; n.b.] bei Bewertung durch unabhängiges Review bzw. Prüfarzt. Die CBR [95 %-KI] lag bei 65,9 % [49,4; 79,9] bzw. 75,6 % [59,7; 87,6] gemäß unabhängigem Review bzw. Prüfarzt. Dagegen ergaben sich für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem pHGG unter Temozolomid lediglich Ansprechraten zwischen 0 % und 15,8 % sowie keine Hinweise auf Spontanremissionen.

Das **progressionsfreie Überleben** [95 %-KI] betrug im Median 9,0 Monate [5,3; 20,1] bzw. 24,0 Monate [12,5; n.b.] gemäß unabhängigem Review bzw. Prüfarzt. Im Gegensatz dazu lag das für Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem pHGG berichtete mediane PFS unter Temozolomid nur bei 1,7 bis 6,8 Monaten.

Die Auswertungen zur **Verträglichkeit** zeigen, dass die Dabrafenib + Trametinib-Therapie ein vergleichsweise günstiges Verträglichkeitsprofil aufweist. Wie in der vorliegend betrachteten Population schwerkranker Patienten zu erwarten, wurde bei allen Patienten mindestens ein UE berichtet (gesamt: 100 %; CTCAE-Grad ≥ 3 : 73,2 %). SUE wurden bei 68,3 % der Patienten beschrieben. Die häufigsten UE von besonderem Interesse (AESI) waren Hauttoxizitäten (85,4 %), Fieber (53,7 %) und Blutungen (36,6 %). Insgesamt waren die aufgetretenen UE gut behandelbar und der Anteil der Patienten mit einem Abbruch aufgrund von UE mit 4,9 % nur gering. Zusätzlich belegen die Ergebnisse der LGG-Kohorte in Anwendungsgebiet A einen geringeren Schaden von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin, wobei unter Dabrafenib + Trametinib insbesondere die sehr belastenden und häufig schweren Nebenwirkungen einer Chemotherapie (u.a. Myelosuppression und gastrointestinale Toxizität) vermieden werden.

Zusammenfassend führt Dabrafenib + Trametinib bei Patienten der Zielpopulation zu bislang nicht erreichten und stabilen Ansprechraten bei einem in Anbetracht des schwerkranken Patientenkollektivs vergleichsweise günstigen Verträglichkeitsprofil.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen	ja
B	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A: LGG

Die Nutzenbewertung beruht auf dem randomisierten kontrollierten Teil der Studie G2201. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Standard-Chemotherapie begründet sich dabei wie folgt (Tabelle 1-8):

In der Kategorie „**Mortalität**“ zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib wird daher als **nicht belegt** eingestuft. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war lediglich ein Patient (aus dem Chemotherapie-Arm) verstorben. Zu berücksichtigen ist zudem, dass 32,4 % der Patienten von der Chemotherapie auf die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib gewechselt waren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Kategorie „**Morbidität**“ sind bedeutsame Vorteile von Dabrafenib + Trametinib für die Endpunkte „Tumoransprechen“ und „Progressionsfreies Überleben“ zu verzeichnen, die für die hier untersuchte Population der pLGG-Patienten patientenrelevante Morbiditätsendpunkte darstellen. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- Aufgrund der sensiblen Lage des Tumors im ZNS ist die lokale Tumorkontrolle von höchster klinischer Bedeutung. So besteht auch bei kleinen Veränderungen des Tumolvolumens das Risiko einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes sowie einer damit verbundenen dauerhaften Einschränkung von ZNS-Funktionen.
- Durch die effiziente Tumorkontrolle unter Dabrafenib + Trametinib können potenziell belastende Folgetherapien hinausgezögert bzw. vermieden werden. Bei Versagen der Chemotherapie ist der Einsatz einer Strahlentherapie indiziert, die aufgrund neurokognitiver bzw. -endokriner Folgeschäden, schwerwiegender vaskulärer Komplikationen wie Hirnblutung und Schlaganfall sowie eines erhöhten Risikos für Sekundärneoplasien in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren kann.
- Die Verhinderung möglicher Schäden durch Tumor und/oder Therapie ist insbesondere vor dem Hintergrund des jungen Alters der Patienten und der dadurch bedingten hohen Vulnerabilität gegenüber möglichen tumor- bzw. behandlungsbedingten Folgeschäden sowie ihrer vergleichsweise langen Lebenserwartung bedeutsam.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich in der Dimension „Morbidität“ deshalb ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie.

Die Erhebung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** über den Global Health Score des PROMIS PGH-7+2 ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Dabrafenib + Trametinib. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse für diesen Endpunkt jedoch nur ergänzend dargestellt. Auch wenn der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib in der Kategorie „Lebensqualität“ deshalb formell als **nicht belegt** einzustufen ist, weisen die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 somit auf eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität unter Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie hin.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** belegen, ist die Dabrafenib + Trametinib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert. Vorteile von Dabrafenib + Trametinib zeigten sich sowohl für die Gesamtraten der schweren UE sowie der Abbrüche wegen UE als auch für die Mehrzahl der spezifischen UE. Bei den Nebenwirkungen überwiegen somit klar die positiven Effekte von Dabrafenib + Trametinib. Zusammenfassend wird unter Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie somit eine bedeutsame Vermeidung schwerer sowie anderer Nebenwirkungen erreicht. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist daher in der Kategorie „Verträglichkeit“ ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dabrafenib + Trametinib abzuleiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin ergibt sich aus der deutlichen Verbesserung des Tumoransprechens, der klaren Verzögerung der Tumorprogression sowie der bedeutsamen Vermeidung von schweren sowie anderen Nebenwirkungen. In der **Gesamtschau** verbleiben fast ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Für die vorliegend betrachtete, besonders vulnerable Population der pädiatrischen Patienten weist zudem die orale Verabreichung von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der intravenösen Gabe von Carboplatin + Vincristin einen spürbaren Vorteil auf. So beeinträchtigt die Therapie durch den Wegfall der wöchentlichen Infusionstermine den Alltag der Patienten und ihrer Familien deutlich weniger und Ängste sowie Schmerzen im Zusammenhang mit der Infusion, die bei Kindern besonders ausgeprägt sind, werden verhindert. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des Fehlens alternativer, gut verträglicher Therapieoptionen ist der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie (Anwendungsgebiet A)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 2,7 % HR: – ^b p = 0,134	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Tumoransprechen^c		
Gesamtansprechrates (ORR)^d	54,8 % vs. 16,2 % RR: 3,38 [1,58; 7,24] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Klinische Nutzenrate (CBR)^e	86,3 % vs. 43,2 % RR: 2,00 [1,36; 2,92] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum Ansprechen^f	Median (Monate): 11,0 vs. n.e. HR: 3,84 [1,63; 9,07] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Progressionsfreies Überleben^c	Median (Monate): 24,9 vs. 7,2 HR: 0,36 [0,22; 0,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Krankheitssymptomatik (PROMIS PGH-7+2)^g		
Beeinträchtigung durch Schmerz ^h	MW: -1,8 vs. -0,9 MD: -0,85 [-3,40; 1,71] p = 0,512	– ⁱ
Fatigue ^h	MW: -0,8 vs. 3,2 MD: -4,04 [-6,57; -1,51] p = 0,002	– ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2)^g		
Global Health Score ^j	MW: 2,0 vs. -5,2 MD: 7,14 [3,58; 10,70] p < 0,001	– ⁱ
Verträglichkeit		
Gesamtraten von UE		
Schwere UE^k	Median (Monate): 28,6 vs. 1,0 HR: 0,16 [0,09; 0,29] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
SUE	Median (Monate): 43,5 vs. 9,7 HR: 0,68 [0,35; 1,30] p = 0,235	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UE	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,13 [0,03; 0,50] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^m	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Spezifische UE		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE ^k) ⁿ	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (PT, schwere UE ^k)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 6,1 % HR: – ^b p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,22 [0,09; 0,53] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. 4,2 HR: 0,31 [0,16; 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. 4,2 HR: 0,47 [0,25; 0,88] p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,14 [0,04; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE)	Median (Monate): 1,9 vs. 12,6 HR: 2,66 [1,42; 4,99] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Alopezie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,07 [0,02; 0,34] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Fieber (PT, UE)	Median (Monate): 3,3 vs. n.e. HR: 4,36 [1,86; 10,18] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Fieber (PT, SUE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,55 [0,19; 1,56] p = 0,258	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 15,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE ^k)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 6,1 % HR: – ^b p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE ^k)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 6,1 % HR: – ^b p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Periphere motorische Neuropathie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 15,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 18,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerzen im Kiefer (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 18,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Angst (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 15,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Rhinorrhö (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,08 [0,01; 0,77] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE ^k)	Ereignisanteile: 0 % vs. 0 % HR: – ^o	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
<p>^a Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>^b Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>^c Beurteilung gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Dargestellt sind jeweils die Ergebnisse basierend auf verblindeter Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review.</p> <p>^d Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen</p> <p>^e Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen</p> <p>^f Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR)</p> <p>^g PROMIS-Werte werden als T-Scores dargestellt. Der T-Score skaliert den Domänenrohwert in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10.</p> <p>^h Dargestellt ist die mittlere Änderung im Studienverlauf gegenüber Studienbeginn. Eine negative Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung. Ein negativer Effektschätzer zeigt einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.</p> <p>ⁱ Aufgrund geringer Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern lediglich zur Information ergänzend dargestellt.</p> <p>^j Dargestellt ist die mittlere Änderung im Studienverlauf gegenüber Studienbeginn. Eine positive Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung. Ein positiver Effektschätzer zeigt einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.</p> <p>^k operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>^l Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer die Ereignisanteile unter Dabrafenib + Trametinib deutlich geringer waren als unter der Chemotherapie und sich statistisch</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ergaben (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2.6.9.1).</p> <p>^m Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da Abbrüche aus anderen Gründen als UE im Kontrollarm häufiger waren und sich eine Verzerrung der Ergebnisse durch das Auftreten solcher konkurrierenden Ereignisse deshalb eindeutig zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib auswirkt.</p> <p>ⁿ darunter die PT „Anämie“, „Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“ als häufigste Manifestation</p> <p>^o nicht berechnet</p> <p>Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CMQ, Customized MedDRA Query; CR, complete response; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LGG, low-grade glioma; MD, Mittelwertdifferenz; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW, Mittelwert; n.e., nicht erreicht; ORR, overall response rate; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PR, partial response; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT, Preferred Term; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; RR, relatives Risiko; SD, Standardabweichung; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>		

Anwendungsgebiet B: HGG

Die Nutzenbewertung beruht auf der einarmigen HGG-Kohorte der Studie G2201, in der Dabrafenib + Trametinib bei Patienten der Zielpopulation untersucht wurden. Die Therapieoptionen dieser Patienten sind stark limitiert, ein Therapiestandard existiert nicht. Demgemäß stellt auch das CHMP fest, dass für Patienten der HGG-Kohorte keine relevanten Therapieoptionen für einen randomisierten Vergleich zur Verfügung stehen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wurde für die Nutzenbewertung ein historischer Vergleich angestrebt, Daten zu pHGG-Patienten mit BRAF-V600E-Mutation konnten jedoch nicht identifiziert werden. Die Nutzenbewertung wurde deshalb primär auf den Endpunkt „Tumoransprechen“ abgestellt, dessen Ergebnisse aufgrund des fehlenden Auftretens von Spontanremissionen direkt dem Therapieeffekt von Dabrafenib + Trametinib zugeordnet und somit unabhängig vom Vorliegen einer Kontrollgruppe interpretiert werden können. Ergänzend wurden Ergebnisse von Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem pHGG unabhängig von einer BRAF-Mutation dargestellt, wobei in den identifizierten Studien überwiegend die in der vorliegenden Indikation zugelassene Temozolomid-Chemotherapie zum Einsatz kam.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Dabrafenib + Trametinib gegenüber den vorhandenen Therapieoptionen wird dabei wie folgt eingestuft (Tabelle 1-9):

Die Wirkung eingesetzter Therapiestrategien wie eine wiederholte Chemotherapie oder Best Supportive Care (BSC) auf die **Mortalität** in der Zielpopulation ist nicht bekannt. Mit einem 4-Jahres-OS [95 %-KI] von 55,1 % [37,9; 69,4] liegt das in der G2201-Studie beobachtete OS jedoch deutlich über den in der Literatur beschriebenen Überlebenszeiten von Patienten mit refraktärem bzw. rezidiviertem pHGG und unbekanntem BRAF-Mutationsstatus, für die ein medianes OS zwischen 4,7 und 22,5 Monaten beschrieben ist. Die Ergebnisse weisen damit auf eine im Anwendungsgebiet bislang nicht erreichte deutliche Verlängerung der Überlebenszeit unter Dabrafenib + Trametinib hin. Das Ausmaß des Zusatznutzens muss aufgrund des einarmigen Studiendesigns jedoch als **nicht quantifizierbar** eingestuft werden.

In der Kategorie „**Morbidität**“ belegt die G2201-Studie bedeutsame Vorteile von Dabrafenib + Trametinib für das Tumoransprechen. Da bereits kleinste Veränderungen des Tumorumfanges – aufgrund der sensiblen Lage des Tumors im ZNS – zu einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes mit schwerwiegenden Folgen bis hin zum Tod des Patienten führen können, ist dieses in der vorliegend betrachteten besonderen Erkrankungssituation patientenrelevant. Mit einer ORR von 56,1 % erreichte die Studie ihren primären Endpunkt. Die untere Grenze des 95 %-KI war mit 39,7 % dabei doppelt so groß wie das gemäß Protokoll definierte Erfolgskriterium von 20 %. Da keine Hinweise auf Spontanremissionen vorliegen, kann die ORR von 56,1 % direkt der Antitumoraktivität von Dabrafenib + Trametinib zugeordnet werden. Auch ohne Vergleichsgruppe ist das Ergebnis deshalb nach Einschätzung des CHMP interpretierbar und die Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf diesem Endpunkt entsprechend der Bewertungspraxis des G-BA möglich. Tatsächlich ergaben sich in der Literatur für Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem pHGG und unbekanntem BRAF-V600-Mutationsstatus unter Temozolomid lediglich Ansprechraten von 0 % bis 15,8 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Demgemäß bezeichnet das CHMP die unter Dabrafenib + Trametinib beobachtete ORR als überragend gegenüber den unter bislang verfügbaren Therapieoptionen erreichten Ergebnissen. Unter Berücksichtigung des hohen medizinischen Bedarfs und des Fehlens wirksamer Therapiealternativen ist in der Kategorie „Morbidity“ somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dabrafenib + Trametinib abzuleiten.

In der Kategorie „**Verträglichkeit**“ ergeben sich aus den Ergebnissen der G2201-Studie keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Dabrafenib + Trametinib. Wie in der betrachteten Population schwerkranker Patienten zu erwarten, traten zwar bei einem relevanten Anteil der Patienten schwere UE bzw. SUE auf. Insgesamt waren die UE jedoch gut behandelbar und der Anteil der Patienten mit einem Abbruch aufgrund von UE mit 4,9 % nur gering. Dagegen sind die in der vorliegenden Therapiesituation derzeit eingesetzten Therapieoptionen (Chemo- bzw. Strahlentherapie) mit schweren, teilweise irreversiblen Nebenwirkungen belastet. Wie die Ergebnisse der LGG-Kohorte der Studie G2201 zeigen, können diese Nebenwirkungen unter Dabrafenib + Trametinib vermieden werden. Gegenüber den vorhandenen Therapieoptionen ist deshalb von einem geringeren Schaden von Dabrafenib + Trametinib auszugehen, was vor dem Hintergrund der sehr schwerwiegenden Erkrankung im meist palliativen Setting für die Patienten von hoher Relevanz ist. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist das Ausmaß des Zusatznutzens als **nicht quantifizierbar** einzustufen.

In der **Gesamtschau** ergibt sich der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib aus der bislang nicht erreichten ORR von 56,1 %, die direkt dem Behandlungseffekt von Dabrafenib + Trametinib zuzuordnen ist. Gestützt wird der beträchtliche Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib bei der Morbidity außerdem durch positive Effekte bei Mortalität und Verträglichkeit, die jedoch nicht quantifizierbar sind, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Unter Berücksichtigung der Größe der dargestellten Effekte sowie vor dem Hintergrund des hohen medizinischen Bedarfs und des Fehlens von Therapiealternativen ist der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet als **beträchtlich** einzustufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib (Anwendungsgebiet B)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib Ereignisanteil [95%-KI] bzw. Median in Monaten [95%-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): n.e. [19,8; n.b.] 1-Jahres-OS [95%-KI]: 77,0 % [60,4; 87,3] 2-Jahres-OS [95%-KI]: 61,0 % [43,8; 74,4] 4-Jahres-OS [95%-KI]: 55,1 % [37,9; 69,4]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Morbidität^a		
Gesamtansprechrates (ORR)	56,1 % [39,7; 71,5]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Klinische Nutzenrate (CBR)	65,9 % [49,4; 79,9]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Zeit bis zum Ansprechen (ergänzend dargestellt)	Median (Monate): 8,5 [2,0; n.b.]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Dauer des Ansprechens (ergänzend dargestellt)	N (gesamt): 23 Median (Monate): 27,4 [9,2; n.b.]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 9,0 [5,3; 20,1] 1-Jahres-PFS [95%-KI]: 45,5 % [29,4; 60,3] 2-Jahres-PFS [95%-KI]: 34,1 % [19,6; 49,3]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Verträglichkeit		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	73,2 %	Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
SUE	68,3 %	Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Abbrüche wegen UE	4,9 %	Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
^a Bewertet durch zentrales unabhängiges Review gemäß RANO-HGG-Kriterien Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGG, high-grade glioma; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; OS, overall survival; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A: LGG

Niedriggradig maligne Gliome (LGG) gehören zu den soliden Tumoren des ZNS. Der Begriff bezieht sich auf eine Gruppe glialer Hirntumoren, die gemäß der WHO-Klassifikation³ als Grad I bzw. II eingestuft werden. Mit einem Anteil von 40-50 % stellen pädiatrische LGG (pLGG) die größte Gruppe der intrakraniellen Tumore des Kindes- und Jugendalters dar. Prinzipiell können pLGG alle Teile des ZNS betreffen. Sie wachsen meist langsam und lokal verdrängend, können in der Folge jedoch das gesamte Spektrum an ZNS-Symptomen hervorrufen und – wenn lebenswichtige Hirnfunktionen behindert werden – auch lebensbedrohlich werden.

Ziel der Behandlung ist in erster Linie, eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zu erreichen und zugleich Nebenwirkungen und bleibende Schäden durch Tumor und Therapie so gering wie möglich zu halten. Im Mittelpunkt steht dabei die Operation mit dem Ziel einer vollständigen Tumorresektion. In Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors und des damit verbundenen Risikos für neurologische Folgeschäden ist eine Tumorresektion jedoch nicht immer vollständig möglich. Wächst ein nicht oder nur teilweise resezierter Tumor weiter und/oder treten schwere bzw. zunehmende Symptome auf, muss eine nicht-chirurgische Therapie begonnen werden. In der ersten Therapielinie empfehlen Leitlinien dabei eine systemische Chemotherapie, die in Europa standardmäßig aus Carboplatin + Vincristin besteht.

Basierend auf der Zulassungsindikation umfasst die Zielpopulation von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen.

³ Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems ist seit dem Jahr 2021 gemäß der überarbeiteten 5. Auflage gültig. Da im Studienbericht zu der für die Nutzenbewertung relevanten Studie CDRB436G2201 auf die 4. Auflage aus dem Jahr 2016 Bezug genommen wird, beziehen sich die Angaben im vorliegenden Nutzendossier der besseren Übersichtlichkeit wegen auf die 4. Auflage der WHO-Klassifikation.

Anwendungsgebiet B: HGG

Hochgradig maligne Gliome (HGG) gehören zu den soliden Tumoren des ZNS. Der Begriff bezieht sich auf eine Gruppe glialer Hirntumoren, die gemäß der WHO-Klassifikation⁴ als Grad III bzw. IV eingestuft werden. Pädiatrische HGG (pHGG) machen etwa 15-20 % der ZNS-Tumoren bei Kindern und Jugendlichen aus. Prinzipiell können pHGG alle Teile des ZNS betreffen. Sie wachsen meist aggressiv und lokal verdrängend. Die Prognose der Patienten ist außerordentlich schlecht. Durch die lokale Raumforderung werden schnell lebenswichtige Hirnfunktionen behindert, so dass 5 Jahre nach Diagnosestellung nur noch 10-30 % der Patienten am Leben sind.

Ziel der Behandlung ist in erster Linie, das Überleben der Kinder zu verlängern und zugleich Schäden und Belastungen durch Tumor und Therapie so gering wie möglich zu halten. Wenn indiziert, erfolgt zunächst eine möglichst radikale Tumorresektion. Im Anschluss erhalten die Patienten eine Chemotherapie, die bei Patienten ab 3 Jahren meist mit einer Strahlentherapie kombiniert wird. Mehr als 80 % der Kinder und Jugendlichen mit pHGG erleiden jedoch ein Rezidiv. Für diese Patienten sowie für Patienten mit therapierefraktärer Erkrankung stehen keine standardisierten Therapieoptionen mehr zur Verfügung.

Gemäß Zulassungsindikation umfasst die Zielpopulation von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten ab 3 Jahren eine Chemo- und Strahlentherapie erhalten haben, während Patienten unter 3 Jahren ausschließlich mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A: LGG

pLGG-Patienten haben zwar eine vergleichsweise gute Überlebensprognose, allerdings leiden viele Patienten an oft irreversiblen Folgeschäden durch Tumor und/oder Therapie⁵. Bei nicht-resezierbarem Tumor und Vorliegen schwerer neurologischer Symptome sowie bei Progression nach unvollständiger Resektion ist der Einsatz einer nicht-chirurgischen Therapie indiziert.

⁴ Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems ist seit dem Jahr 2021 gemäß der überarbeiteten 5. Auflage gültig. Da im Studienbericht zu der für die Nutzenbewertung relevanten Studie CDRB436G2201 auf die 4. Auflage aus dem Jahr 2016 Bezug genommen wird, beziehen sich die Angaben im vorliegenden Nutzendossier der besseren Übersichtlichkeit wegen auf die 4. Auflage der WHO-Klassifikation.

⁵ z.B. Erblindung, Ausfallerscheinungen sowie andere neurologische bzw. kognitive Folgeschäden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Standardtherapie in dieser Situation ist die Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin. Hauptziel ihres Einsatzes ist, die Radiotherapie, die mit einer erheblichen Morbidität u.a. durch neuroendokrine und -kognitive Folgeschäden verbunden ist, möglichst lange hinauszuzögern. Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem LGG zeigen jedoch ein nur geringes Ansprechen auf die Chemotherapie. Ihre Prognose in Bezug auf Gesamtüberleben und PFS ist deutlich schlechter als die von Patienten mit Tumoren ohne BRAF-V600-Mutation. Für diese Patienten besteht deshalb ein besonders hoher medizinischer Bedarf nach einem neuen Medikament, das eine effiziente Tumorkontrolle bewirkt und die Patienten möglichst nicht durch schwere Nebenwirkungen oder gar irreversible Folgeschäden belastet.

Mit der Zulassung von Dabrafenib + Trametinib steht Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600E-Mutation-positivem LGG eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die hohe Ansprechraten sowie eine deutliche Verlängerung des PFS bewirkt und gegenüber der Standard-Chemotherapie sogar mit einer Vermeidung u.a. schwerer Nebenwirkungen verbunden ist. Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib wird somit einen bedeutenden Beitrag dazu leisten, den therapeutischen Bedarf dieser schweren Krebserkrankung zu decken.

Anwendungsgebiet B: HGG

Die Prognose von Patienten mit pHGG ist nach wie vor außerordentlich schlecht. Aufgrund des schnellen und aggressiven Tumorwachstums beträgt das mediane Gesamtüberleben nach Diagnosestellung lediglich zwischen 6 und 28 Monaten. Zugleich leiden die Patienten unter einer enormen Krankheitslast, hervorgerufen durch die vielfältigen Symptome der Erkrankung sowie die oft nebenwirkungsreiche Therapie.

Insbesondere in der Rezidivsituation oder bei fehlendem Ansprechen auf die Erstlinientherapie sind die vorhandenen Therapieoptionen stark limitiert. Aufgrund der geringen Überlebenschance sowie der sehr belastenden und teils irreversiblen Nebenwirkungen der eingesetzten Therapieregime muss eine erneute Behandlung sehr sorgsam erwogen werden. Ziel ist v.a. der Erhalt einer möglichst guten Lebensqualität, meist im palliativen Setting. Eine Standardtherapie existiert in dieser Situation nicht. Für den Großteil der Patienten werden individuelle Therapieversuche im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien unternommen. Die Ansprechraten unter den bislang verfügbaren Therapieoptionen sind jedoch schlecht und liegen nur zwischen 0 % und 15,8 %.

Mit der Zulassung von Dabrafenib + Trametinib steht Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600E-Mutation-positivem HGG nun eine hochwirksame neue Therapieoption zur Verfügung, die eine bislang nicht erreichte Gesamtansprechraten von 56,1 % bewirkt bei – in Anbetracht des schwerkranken Patientenkollektivs – vergleichsweise günstigem Verträglichkeitsprofil. Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wird somit einen bedeutenden Beitrag dazu leisten, den therapeutischen Bedarf dieser schweren Krebserkrankung zu decken.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen	6 bis 91
B	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	1 bis 24
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen	beträchtlich	6 bis 91
B	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	beträchtlich	1 bis 24
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen	27.643,78 € – 196.280,86 €
B	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	27.643,78 € – 196.280,86 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen	Nicht zutreffend.	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen	Nicht zutreffend.
B	Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	Nicht zutreffend.	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Beide Anwendungsgebiete (A und B)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind detailliert in der Fachinformation sowie im Risk-Management-Plan beschrieben.

Anforderungen an die Diagnostik

Vor Beginn der Behandlung muss bei Patienten die BRAF-V600E-Mutation mittels eines *In-vitro*-Diagnostikums mit CE-Kennzeichnung mit entsprechender Zweckbestimmung oder (bei fehlender Verfügbarkeit) durch einen alternativen validierten Test bestätigt werden.

Qualifikation des medizinischen Personals

Die Behandlung sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dauer der Behandlung

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

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können Dosisreduktion, eine Unterbrechung der Behandlung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein. Bei Nebenwirkungen vom Grad 2 (nicht tolerierbar) bis 4 soll die Behandlung abgebrochen oder unterbrochen werden, nach Verbesserung auf Grad 0 bis 1 kann ggf. eine Wiederaufnahme mit Dosisreduktion erfolgen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schweren Nieren- sowie mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen, da keine klinischen Daten vorliegen. Bei Kindern unter 1 Jahr ist die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Trametinib mit Dabrafenib nicht erwiesen.

Überwachungsmaßnahmen, ggf. mit Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung, sind erforderlich hinsichtlich bzw. bei Auftreten der folgenden Ereignisse:

- Kutane maligne Erkrankungen wie kutane Plattenepithelkarzinome und neue primäre Melanome sowie nicht-kutane maligne Erkrankungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Blutungen
- Sehstörungen einschließlich Uveitis, Iridozyklitis, Iritis, Netzhautvenenverschluss (RVO) sowie Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED)
- Pyrexie
- Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) / linksventrikuläre Dysfunktion
- Nierenversagen
- Hepatische Ereignisse
- Blutdruckveränderungen
- Interstitielle Lungenkrankheit (ILK) / Pneumonitis
- Hautausschlag
- Schwere kutane Nebenwirkungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
- Rhabdomyolyse
- Pankreatitis
- Tiefe Venenthrombose / Lungenembolie
- Gastrointestinale Störungen (Kolitis, gastrointestinale Perforation)
- Sarkoidose
- Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Bei behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis beider Arzneimittel reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden; keine Dosisanpassung von Dabrafenib ist erforderlich bei Verringerung der LVEF, RVO, RPED und ILK/Pneumonitis bzw. von Trametinib bei Uveitis und nicht-kutanen malignen Erkrankungen mit RAS-Mutation.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Angaben zu möglichen Wechselwirkungen von Dabrafenib und Trametinib mit anderen Arzneimitteln finden sich in der Fachinformation.

Weitere Anforderungen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und für 16 Wochen nach der letzten Dosis von Trametinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten, die die Kombination Trametinib mit Dabrafenib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer beeinträchtigten Spermatogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden.