

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Trametinib (Spexotras®)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.04.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	10

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs.....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform C
CTLA	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4-Receptor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EU	Europäische Union
GTP	Guanosintriphosphat
GRB2	Growth Factor Receptor-Bound Protein 2
HGG	High-Grade Glioma (hochgradig malignes Gliom)
LGG	Low-Grade Glioma (niedriggradig malignes Gliom)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/Extracellular signal-regulated kinase (ERK) Kinase
mTORC1	Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PDK1	Pyruvate Dehydrogenase Kinase Isoform 1
PI3K	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PIP2/ PIP3	Phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate/ phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate
PTEN	Phosphatase and Tensin homologue deleted on chromosome Ten
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
SOS	Son Of Sevenless
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Trametinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Spexotras®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01EE01</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18598676	EU/1/23/1781/001	4,7 mg	1 Flasche mit 4,7 mg Pulver + 1 Flaschenadapter + 1 Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (*low-grade glioma*; LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen, sowie von pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (*high-grade glioma*; HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die mindestens eine vorherige Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.

Schätzungsweise 15 bis 20 % der pädiatrischen LGG weisen eine BRAF-V600E-Mutation auf. Die BRAF-V600E-Mutation stellt damit die zweithäufigste Mutation beim pädiatrischen LGG dar [1-3]. Bei pädiatrischen HGG tragen etwa 5 bis 10 % der Patienten die BRAF-V600E-Mutation [4, 5].

BRAF ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, codiert auf Chromosom 7q34, die den RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg (kurz Mitogen-aktivierter Proteinkinase (MAPK)-Signalweg) aktiviert (Abbildung 2-1). Dieser Signalweg spielt für die Regulation von Zellproliferation und Apoptose eine bedeutsame Rolle.

Die häufigste Treibermutation von BRAF ist die BRAF-V600E-Mutation (~90 %) [6]. Bei der BRAF-V600E-Mutation handelt sich um eine Punktmutation, die an Position 600 der Proteinkette zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Glutaminsäure führt. Die BRAF-V600E-Mutation bewirkt eine konstitutionelle Aktivierung des MAPK-Signalwegs [6], die über die Phosphorylierung von MEK zu einer unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum führt [7, 8].

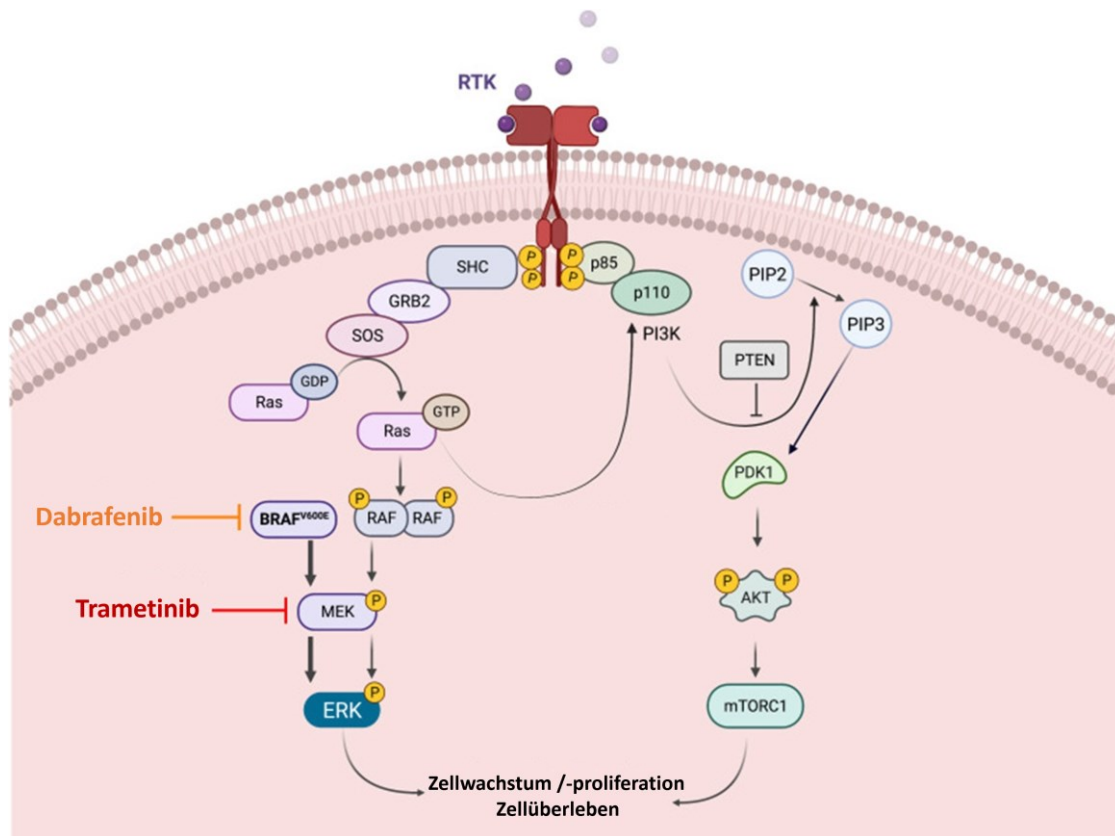


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des MAPK-Signalwegs.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis

Quelle: modifiziert nach Capogiri et al. 2022 [9]

Dabrafenib ist ein selektiver, reversibler und potenter ATP-kompetitiver BRAF-Inhibitor und inhibiert die BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600. Durch die Inhibition von BRAF durch Dabrafenib kommt es durch Suppression der Spiegel an phosphoryliertem ERK zur Inhibition des MAPK-Signalwegs und Hemmung des Tumorwachstums [10].

Trametinib ist ein selektiver, reversibler allosterischer Inhibitor der mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. Trametinib supprimiert ebenso wie Dabrafenib die Spiegel an phosphoryliertem ERK und inhibiert, an anderer Stelle als Dabrafenib, den MAPK-Signalweg und hemmt so das Tumorwachstum [11].

Da sowohl Trametinib als auch Dabrafenib den MAPK-Signalweg inhibieren, jedoch unterschiedliche Angriffspunkte haben, kann die Kombination beider Arzneimittel die Blockade des Signalwegs verstärken, die antiproliferative Wirkung verbessern und somit einen plausiblen und effektiven Therapieansatz darstellen. Die duale Blockade des MAPK-Signalwegs mit Trametinib und Dabrafenib hat sich bereits bei Tumorentitäten wie dem Melanom, NSCLC und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom als wirksam erwiesen [12-15]. Im Vergleich mit einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie zeigte die kombinierte Behandlung bessere Ergebnisse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, und reduzierte das Auftreten von kutanen Toxizitäten bei Melanomen und NSCLC [12, 14].



---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Gliome können, ebenso wie andere Tumorentitäten, unter der BRAF-Inhibitor-Monotherapie Resistenzen entwickeln [16, 17]. Die Mechanismen der Resistenzentwicklung sind vielfältig und noch nicht vollständig geklärt [9, 16]. Mutationen im BRAF-Gen und weiterer Gene [18, 19], sowie die Aktivierung kompensatorischer Signalwege [20] wurden im Zusammenhang mit der Resistenzentwicklung beschrieben, scheinen insgesamt aber keine maßgebliche Rolle zu spielen. Vielmehr scheint die Re-Aktivierung des MAPK-Signalweges über MAPK-abhängige oder MAPK-unabhängige Mechanismen von Bedeutung zu sein [21, 22]. Durch die synergistische Inhibition von BRAF und MEK unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib kann die Resistenzentwicklung abgeschwächt werden [16, 17].

Mit der Kombination Trametinib und Dabrafenib steht damit erstmals eine kindgerechte und zielgerichtete Behandlungsoption für pädiatrische Patienten mit einem BRAF-V600E-mutierten LGG oder HGG zur Verfügung. Einer bedeutsamen klinischen Wirksamkeit steht dabei kein höherer Schaden, z.B. bei der Sicherheit und Verträglichkeit gegenüber. Darüber hinaus stehen Spexotras und Finlee in kindgerechten Darreichungsformen als Tablette zur Herstellung einer Suspension bzw. Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zur Verfügung [10, 11].

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	ja	05. Januar 2024	A
Spexotras in Kombination mit Dabrafenib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom ( <i>highgrade glioma</i> , HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.	ja	05. Januar 2024	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben entstammen dem aktuellen EPAR Spexotras (Trametinib): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [11].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben entstammen dem aktuellen EPAR Spexotras (Trametinib): Anhang I-Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [11] und dem aktuellen EPAR Finlee (Dabrafenib): Anhang I –Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [10]. Weitere verwendete Literatur wurde mittels einer Schlagwort-Suche in der Datenbank Medline auf [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org) und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Nobre L, Zapotocky M, Ramaswamy V, Ryall S, Bennett J, Alderete D, et al. Outcomes of BRAF V600E Pediatric Gliomas Treated With Targeted BRAF Inhibition. *JCO Precision Oncology*. 2020(4):561-71.
2. Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet*. 2013;45(6):602-12.
3. Bergthold G, Bandopadhyay P, Hoshida Y, Ramkissoon S, Ramkissoon L, Rich B, et al. Expression profiles of 151 pediatric low-grade gliomas reveal molecular differences associated with location and histological subtype. *Neuro Oncol*. 2015;17(11):1486-96.
4. Cabral de Carvalho Corrêa D, Tesser-Gamba F, Dias Oliveira I, Saba da Silva N, Capellano AM, de Seixas Alves MT, et al. Gliomas in children and adolescents: investigation of molecular alterations with a potential prognostic and therapeutic impact. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2022;148(1):107-19.
5. Andrews LJ, Thornton ZA, Saincher SS, Yao IY, Dawson S, McGuinness LA, et al. Prevalence of BRAFV600 in glioma and use of BRAF Inhibitors in patients with BRAFV600 mutation-positive glioma: systematic review. *Neuro-Oncology*. 2021;24(4):528-40.
6. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
7. Dhomen N, Marais R. New insight into BRAF mutations in cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17(1):31-9.

8. Pratilas CA, Taylor BS, Ye Q, Viale A, Sander C, Solit DB, et al. (V600E)BRAF is associated with disabled feedback inhibition of RAF-MEK signaling and elevated transcriptional output of the pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4519-24.
9. Capogiri M, De Micheli AJ, Lassaletta A, Muñoz DP, Coppé JP, Mueller S, et al. Response and resistance to BRAF(V600E) inhibition in gliomas: Roadblocks ahead? *Front Oncol*. 2022;12:1074726.
10. European Medicines Agency (EMA). EPAR Finlee (dabrafenib): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 15.12.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/finlee-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/finlee-epar-product-information_de.pdf) (abgerufen am: 02.02.2024). 2023.
11. European Medicines Agency (EMA). EPAR Spexotras (trametinib): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 17.01.2024. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/spexotras-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/spexotras-epar-product-information_de.pdf) (abgerufen am: 02.02.2024). 2024.
12. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1877-88.
13. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9.
14. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):984-93.
15. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):7-13.
16. Schreck KC, Grossman SA, Pratilas CA. BRAF Mutations and the Utility of RAF and MEK Inhibitors in Primary Brain Tumors. *Cancers*. 2019;11(9):1262.
17. Kaley T, Touat M, Subbiah V, Hollebecque A, Rodon J, Lockhart AC, et al. BRAF Inhibition in BRAF(V600)-Mutant Gliomas: Results From the VE-BASKET Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(35):3477-84.
18. Wang J, Yao Z, Jonsson P, Allen AN, Qin ACR, Uddin S, et al. A Secondary Mutation in BRAF Confers Resistance to RAF Inhibition in a BRAFV600E-Mutant Brain Tumor. *Cancer Discovery*. 2018;8(9):1130-41.

19. Schreck KC, Morin A, Zhao G, Allen AN, Flannery P, Glantz M, et al. Deconvoluting Mechanisms of Acquired Resistance to RAF Inhibitors in BRAF(V600E)-Mutant Human Glioma. *Clin Cancer Res.* 2021;27(22):6197-208.
20. Jänne PA, Gray N, Settleman J. Factors underlying sensitivity of cancers to small-molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(9):709-23.
21. Sievert AJ, Lang SS, Boucher KL, Madsen PJ, Slaunwhite E, Choudhari N, et al. Paradoxical activation and RAF inhibitor resistance of BRAF protein kinase fusions characterizing pediatric astrocytomas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(15):5957-62.
22. Alcalá AM, Flaherty KT. BRAF Inhibitors for the Treatment of Metastatic Melanoma: Clinical Trials and Mechanisms of Resistance. *Clinical Cancer Research.* 2012;18(1):33-9.