

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Trametinib (Spexotras<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 3 A**

*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*

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

Stand: 25.04.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	40
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	45
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	46
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	47
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	48
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	48
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	68
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	70
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	70
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	72
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	74

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: WHO-2016 Klassifikation der pLGG [3, 5] .....	13
Tabelle 3-2: Von der Tumorlokalisierung abhängige Symptome, die im Zusammenhang mit einem pLGG auftreten können [4] .....	15
Tabelle 3-3: Inzidenzrate von Patienten mit LGG < 18 Jahre bei Diagnosestellung pro 100.000 Kinder und Jugendliche pro Jahr .....	22
Tabelle 3-4: Anzahl der neuerkrankten Kinder und Jugendlichen zwischen 0 und einschließlich 17 Jahre im Zeitraum von 2009 bis 2018 .....	22
Tabelle 3-5: Schätzung der Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen und insgesamt am pLGG Erkrankte zwischen 2024 und 2028 .....	23
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	24
Tabelle 3-7: Zusammenfassung der Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation ....	27
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	28
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	36
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	37
Tabelle 3-12: Dosierungsschema für Trametinib gemäß Fachinformation .....	38
Tabelle 3-13: Dosierungsschema für Dabrafenib gemäß Fachinformation .....	39
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	40
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	41
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	43
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	44
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	44
Tabelle 3-19: Dosierungsschema nach Körpergewicht .....	50
Tabelle 3-20: Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der Nebenwirkungen (ausgenommen Pyrexie) .....	51
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen, über die in der integrierten pädiatrischen Sicherheitspopulation unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib berichtet wurde (n = 171) .....	60

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten..... 68

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 72

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische-Klassifikation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BRAF-V600E-Mutation	Mutation im BRAF-Gen, bei der Valin durch Glutaminsäure an Aminosäure 600 ersetzt wird
CDKN2A	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EU	Europäische Union
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HGG	High Grade Glioma (hochgradig malignes Gliom)
HIT-LGG	Hirntumor-Studie für LGG bei Patienten im Kindes- und Jugendalter
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LGG	Low Grade Glioma (niedriggradig malignes Gliom)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
NSCLC	Non-small-cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NF1	Neurofibromatose vom Typ 1
NOS	Not Otherwise Specified (nicht anderweitig spezifiziert)
pHGG	Pediatric High Grade Glioma (pädiatrisches hochgradig malignes Gliom)
pLGG	Pediatric Low Grade Glioma (pädiatrisches niedriggradig malignes Gliom)
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
SEGA	Subependymale Riesenzellastrozytome
SGB	Sozialgesetzbuch
SIOP-LGG	International Society of Paediatric Oncology-Low Grade Glioma (Kooperative multizentrische Studie für Kinder und Jugendliche mit einem LGG)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Entsprechend der Zulassungsindikation ist Trametinib in Kombination mit Dabrafenib indiziert 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 [1, 2].

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Trametinib in Kombination mit Dabrafenib den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten [3, 4].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht übersteigt [5]. Für Spexotras in Kombination mit Finlee ist aus diesem Grund keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt [5]. In der Zulassungsstudie CDRB436G2201 wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr mit einem BRAF-V600E-Mutation-positiven LGG und Notwendigkeit zur systemischen Therapie im Vergleich zu Carboplatin mit Vincristin evaluiert [6-9].

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat nicht stattgefunden. Da es sich bei Spexotras in Kombination mit Finlee um Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt [3, 4], gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist deshalb nicht zu bestimmen [5].

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

Nicht zutreffend (siehe oben).

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben stammen aus der Fachinformation zu Trametinib und Dabrafenib [1], der Kennzeichnung von Spexotras in Kombination mit Finlee als Orphan Drug durch die Europäische Kommission [3, 4], der Verfahrensordnung des G-BA [5] sowie den Unterlagen zur Zulassungsstudie CDRB436G2201 [6-9].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis Pharma. Fachinformation Finlee® 10 mg. Stand: November 2023.
2. Novartis Pharma. Fachinformation Spexotras® 0,05 mg/ml. Stand: Januar 2024.
3. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 15.11.2023 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Finlee - dabrafenib", an orphan medicinal product for human use. 2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160824/dec\\_160824\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160824/dec_160824_en.pdf) (abgerufen am: 08.02.2024).
4. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 5.1.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Spexotras - trametinib", an orphan medicinal product for human use. 2024. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240105161259/dec\\_161259\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240105161259/dec_161259_en.pdf) (abgerufen am: 08.02.2024).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1 zum 5. Kapitel - Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 03.08.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03\\_An2\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf) (abgerufen am: 05.08.2022).
6. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201. Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Primary analysis version 3.0. Datenschnitt: 23.08.2021. Stand: 25.07.2022. Vertraulich.
7. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201. Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with

BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Protocol version 5. Stand: 12.12.2019. Vertraulich.

8. Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1108-20.

9. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201. Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Final report Version 1.0. Datenschnitt: 28.04.2023. Stand: 28.09.2023. Vertraulich.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Gliome sind den soliden Tumoren zuzuordnen und eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS), die bei Kindern die häufigsten Hirntumore ausmachen [1]. Da Gliome direkt von Gliazellen des ZNS ausgehen, gehören diese zu den primären ZNS-Tumoren und sind von ZNS-Metastasen abzugrenzen.

Der Terminus "niedriggradig malignes Gliom" (LGG) wird als Sammelbegriff für eine Gruppe glialer Hirntumore verwendet, die gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Grad I bzw. Grad II eingestuft werden (siehe Abschnitt Klassifikation) [2, 3]. LGG können aus verschiedenen Gliazell-Typen hervorgehen und veränderte Neuronen (Ganglienzellen) enthalten sowie in allen Abschnitten des ZNS entstehen. Am häufigsten kommen LGG jedoch im Kleinhirn und in den zentralen Anteilen des Großhirns vor. Mit einem Anteil von 40 bis 50 % stellen pädiatrische LGG (pLGG) die größte Gruppe der intrakraniellen Tumore im Kindes- und Jugendalter dar. pLGG wachsen meist sehr langsam, können aber durch den begrenzten Raum innerhalb des Schädels oder des Rückenmarkkanals im Verlauf schwerwiegende neurologische bzw. neurokognitive Folgen haben und sogar lebensbedrohlich sein [4].

#### **Klassifikation**

Gliome werden gemäß der von der WHO erstellten Klassifikation von ZNS-Tumoren auf Grundlage ihrer Morphologie und histologischen Merkmale in vier Grade eingeteilt, wobei die Grade I und II als LGG und die Grade III und IV als hochgradig maligne Gliome (HGG) gelten [3]. Die WHO-Klassifizierung spiegelt den Malignitätsgrad wider, üblicherweise besitzen Grad I-Tumore die niedrigste und Grad IV-Tumore die höchste Malignität. So entspricht der WHO-Grad I einem (biologisch) gutartigen, langsam wachsenden Tumor mit günstiger Prognose. Bei einem Tumor mit WHO-Grad IV handelt es sich dagegen um einen malignen und schnell wachsenden Tumor mit entsprechend ungünstiger Prognose. Mit der 2016 eingeführten WHO-Klassifikation wurden neben histologischen Merkmalen erstmals auch

molekulargenetische Veränderungen der Tumorzellen in die Einteilung mit einbezogen (Tabelle 3-1) [3, 5].<sup>1</sup>

Tabelle 3-1: WHO-2016 Klassifikation der pLGG [3, 5]

Histologische Entität	ZNS-WHO-Grad
Pilozytisches Astrozytom	I
- Pilomyxoides Astrozytom	-
Subependymales Riesenzell-Astrozytom	I
Andere gliale und glioneuronale Tumoren WHO° I	
- Gangliogliom	I
- Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor	I
- Desmoplastisches infantiles Astrozytom/Gangliogliom	I
- Rosettenbildender glioneuraler Tumor	I
- Papillärer glioneuraler Tumor	I
- Angiozentrisches Gliom	I
- Diffuser leptomenigealer glioneuraler Tumor	-
Pleomorphes Xanthoastrozytom	II
Diffuse Gliome WHO° II	
- Oligodendrogliom IDH-mutiert, 1p/19q co-deletiert WHO° II	II
- Oligodendrogliom NOS WHO° II	II
- Oligoastrozytom NOS WHO° II	II
- Astrozytom, diffus, IDH-mutiert	II
• Gemistozytisches Astrozytom, IDH-mutiert	II
- Astrozytom, diffus, IDH-Wildtyp	II
- Astrozytom, diffus, NOS	II
Abkürzungen: IDH: Isocitrat-Dehydrogenase; NOS: nicht anderweitig spezifiziert; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

<sup>1</sup> Im Jahr 2021 wurde die fünfte Ausgabe der ZNS-WHO-Klassifikation eingeführt [2]. Gegenüber der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 wurde die Rolle der molekularen Tumordiagnostik stärker gewichtet, wobei gleichzeitig andere etablierte Ansätze der Tumordiagnostik wie Histologie und Immunhistochemie erhalten blieben. Verändert wurden die Ansätze sowohl für die ZNS-Tumornomenklatur als auch für die Einstufung unter Betonung der Bedeutung integrierter Diagnosen und mehrschichtiger Berichte. Es wurden neue Tumortypen und -subtypen eingeführt, die teilweise auf neuartigen Diagnosetechnologien wie DNA-Methylom-Profilings basieren. Da im Studienbericht zu der in Modul 4 dargestellten Studie CDRB436G2201 auf die Klassifikation aus dem Jahr 2016 Bezug genommen wird, beziehen sich die Angaben in Tabelle 3-1 sowie im Folgenden der besseren Übersichtlichkeit wegen auf die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016.

In den letzten Jahren wurde neben der histopathologischen Klassifikation verstärkt Fokus auf molekulare Veränderungen gelegt, die sich als prädiktiv für das Tumorverhalten erwiesen haben und Möglichkeiten des therapeutischen Eingriffs bieten [6, 7].

### **Pathogenese und Risikofaktoren**

Die Ursachen für die Entstehung eines pLGG sind weitgehend unbekannt [8, 9]. Es wird angenommen, dass hierfür verschiedene Faktoren zusammenwirken. Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines pLGG haben Kinder und Jugendliche mit bestimmten angeborenen Erkrankungen. So entwickeln 15 bis 20 % aller Kinder, die an einer erblich bedingten Neurofibromatose vom Typ 1 (NF1) leiden, ein pLGG, vor allem im Bereich der Sehbahn und im Zwischenhirn, aber auch in anderen Hirnregionen [8]. Bei der genetisch bedingten Multisystemstörung tuberöse Sklerose treten mit einer Inzidenz von 5 bis 15 % bevorzugt subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA) in den Ventrikelwänden des Gehirns auf. Diese werden den pLGG zugeordnet und stellen auch das Hauptdiagnosekriterium für die Erkrankung dar [10]. Ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von pLGG ist das Li-Fraumeni-Syndrom verbunden, ein familiäres Krebsyndrom, bei dem niedrigmaligne Astrozytome im Kindesalter, vermutlich aufgrund spontaner Mutationen einzelner Gliazellen, entstehen [4].

Auch vorangegangene Strahlenbehandlungen des Gehirns im Kindesalter erhöhen das Risiko [4]. In der Mehrheit der Fälle sind jedoch keine krankheitsbegünstigenden Faktoren bekannt. Die Entstehung eines pLGG ist dann vermutlich auf eine spontane Erbgutveränderung in einer Gliazelle zurückzuführen. Inzwischen wurden einige molekulare Veränderungen, die an der Entstehung von pLGG beteiligt sind und für deren besondere Biologie eine Rolle spielen, identifiziert [4, 11, 12]. Insgesamt stellen *BRAF*-Mutationen und -Fusionstranskripte die häufigsten genetischen Veränderungen bei pLGG dar, insbesondere bei pilozytischen Astrozytomen und Gangliogliomen [13, 14].

### **Molekulargenetische Veränderungen im BRAF-Gen**

Die *BRAF*-V600E-Mutation findet sich bei 17 % der Patienten mit pLGG [15] und ist damit nach der *BRAF-KIAA1549*-Fusion die zweithäufigste Mutation beim pLGG [14, 16]. Aktivierende Mutationen von *BRAF* bewirken eine konstitutive nachgeschaltete Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs, der für die Regulation von Zellproliferation und programmiertem Zelltod (Apoptose) eine bedeutsame Rolle spielt. Die konstitutive Aktivierung des MAPK-Signalweges durch die *BRAF*-V600E-Mutation führt über die Phosphorylierung von MEK zur unkontrollierten Zellproliferation und damit zum Tumorwachstum [17].

Kinder und Jugendliche mit pLGG, die eine *BRAF*-V600E-Mutation aufweisen, haben eine schlechtere Überlebensprognose als gleichaltrige Patienten mit pLGG ohne diese Mutation [16]. In einer kombinierten klinischen und genetischen Analyse von 510 Kindern mit pLGG, die in Süd-Ontario diagnostiziert und behandelt wurden, zeigten *BRAF*-V600E-mutierte Tumore im Gegensatz zu anderen pLGGs weitere Progression, ohne ein Plateau zu erreichen

[15]. Darüber hinaus hatten Kinder mit BRAF-V600E-mutiertem pLGG ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als Kinder mit LGG mit einer *BRAF-KIAA1549*-Fusion.

### **Klinik**

Pädiatrische Tumore können über einen längeren Zeitraum unentdeckt bleiben, da insbesondere jüngere Kinder ihre Symptome wie z. B. Kopfschmerzen noch nicht effektiv zeigen können. Am Anfang der Erstdiagnose bei Verdacht auf ein pLGG stehen eine ausführliche Anamnese und eine umfassende körperliche sowie neurologische Untersuchung des Patienten [4].

Die Dauer vom ersten Symptom bis zur Diagnose variiert bei den verschiedenen pLGG-Subtypen erheblich und ist mehr von der Art des führenden Symptoms als vom Tumortyp abhängig. In den meisten Fällen entwickeln sich die Krankheitszeichen eines pLGG, verglichen mit pHGG, relativ langsam. Das heißt, die ersten Symptome treten im Laufe von mehreren Wochen oder Monaten auf, entsprechend der Wachstumsgeschwindigkeit der pLGG. Je nach Lokalisation des Tumors können Symptome unter Umständen auch ganz fehlen oder sich erst sehr spät bemerkbar machen. pLGG wachsen meist sehr langsam, können aber durch den begrenzten Raum innerhalb des Schädels im Verlauf lebensbedrohlich sein [4]. Die Symptome des pLGG werden in unspezifische und spezifische Symptome unterschieden.

### **Spezifische Symptome**

Spezifische Symptome können Hinweise auf die Lokalisation des Tumors geben, indem bestimmte Funktionen beeinträchtigt werden (Tabelle 3-2). Ein pLGG im Bereich des Kleinhirns kann z. B. Gleichgewichts- und Gangstörungen hervorrufen, im Großhirn kann ein pLGG Krampfanfälle auslösen und im Bereich des Rückenmarks kann ein pLGG mit verschiedenartigen Lähmungen einhergehen.

Tabelle 3-2: Von der Tumorlokalisierung abhängige Symptome, die im Zusammenhang mit einem pLGG auftreten können [4]

<b>Lokalisation</b>	<b>Mögliche Symptome</b>
Großhirn, Zwischenhirn und Sehbahn	Halbseitenlähmungen, halbseitige Empfindungsstörungen, unwillkürliche spontane Muskelregungen (durch gesteigerte Muskeleigenreflexe), Krampfanfälle, Verschlechterung oder Verlust der Sehfähigkeit, Verhaltensstörungen, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Appetitregulationsstörungen
Kleinhirn und Hirnstamm	Gleichgewichtsstörungen, Gangstörungen, Unsicherheiten beim Springen und/oder Treppensteigen, zunehmende Ungeschicklichkeit, sich verschlechternde Handschrift, Störungen von Bewegungsabläufen und Gefühlsempfindungen, Sehstörungen (z. B. Schielen, Doppelbilder, Nystagmus), Ausfall von Hirnnervenfunktionen, häufiges heftiges Erbrechen, Hydrozephalus
Rückenmark	Rückenschmerzen (bei kleinen Kindern Bewegungsunlust, Ruhelosigkeit), Gangstörungen, Gleichgewichtsstörungen im Sitzen, schlaffe oder spastische Lähmungen, Querschnittslähmung, Lähmung einzelner Gliedmaßen, Störungen von Gefühlswahrnehmungen, Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion, Schiefhals

### **Unspezifische Symptome**

Unspezifische Allgemeinsymptome treten unabhängig von der Lage des pLGGs auf und entstehen meist aufgrund des langsam zunehmenden intrakraniellen Drucks (im Schädelinneren

oder Rückenmarkskanal). Dieser kann direkt durch den wachsenden Tumor und/oder Ödeme in der Tumorumgebung sowie durch eine vom Tumor verursachte Zirkulations- oder Abflussstörung des Liquors bedingt sein. Letztere kann auch zur Bildung eines Hydrocephalus führen. Häufige unspezifische Symptome sind z. B. Kopf- und/oder Rückenschmerzen, Schwindelgefühle, Appetitlosigkeit, morgendliches (Nüchtern-)Erbrechen, Gewichtsverlust, zunehmende Müdigkeit, Leistungsknick, Konzentrationsstörungen und Wesensveränderungen.

Abhängig vom Alter und Entwicklungsstand der Kinder können bei einer Steigerung des intrakraniellen Drucks folgende Symptome auftreten:

- Leistungsknick, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen
- Wesensveränderungen
- Zeitweiliges Auftreten von Kopfschmerzen bis zu regelmäßigen morgendlichen Kopfschmerzen. Kopfschmerz tritt besonders im Liegen auf, da dann ein höherer intrakranieller Druck besteht als im Stehen oder Sitzen
- Hormonelle Störungen / verzögerter Beginn der Pubertät, Wachstumsstörungen
- Nüchternerebrechen
- Gewichtsverlust
- Zunehmende Müdigkeit bis Lethargie
- Schwellung und Vorwölbung des Sehnervs (Stauungspapille) bei länger bestehendem erhöhtem intrakraniellen Druck
- von der Nahrungsaufnahme unabhängige Übelkeit durch einen erhöhten Druck auf das Brechzentrum (Area postrema) im Hirnstamm
- Unruhe, Nesteln
- Regelmäßige Trinkunlust/Nahrungsverweigerung
- Entwicklungsverzögerungen/Entwicklungsrückschritte
- Wachstumsstörungen
- Nicht altersgemäße Kopfumfangszunahme (Makrocephalus)
- Klaffende Schädelnähte
- Gespannte oder vorgewölbte vordere Fontanelle und häufiges schrilles Schreien
- Beidseits nach unten gerichtete Augäpfel mit Lähmung für den Blick nach oben (sogenanntes "Sonnenuntergangsphänomen")
- Neu aufgetretenes Schielen
- Störungen der Pupillenreaktionen
- Blickrichtungsstörungen (Nystagmus)
- Schiefhaltung des Kopfes

### **Therapie des pLGG**

Ohne eine Therapie können pLGG ungehemmt wachsen und umgebendes Hirngewebe zerstören. Durch Ausbreitung entlang der Hirnhäute und über den Liquor kommt es bei etwa 5 bis 10 % der Kinder und Jugendlichen im weiteren Krankheitsverlauf zu einer Streuung des Tumors in andere Bereiche des Gehirns oder Rückenmarks [5, 12, 18, 19].

Die Behandlungsempfehlungen in Deutschland können der S1-AWMF-Leitlinie „Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter“ entnommen werden [5]. Im Mittelpunkt der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem pLGG steht die Resektion mit dem Ziel, den Tumor vollständig zu entfernen [4]. In Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors und des damit verbundenen Risikos für neurologische Folgeschäden bzw. der Läsion vitaler Zentren ist eine Tumorresektion jedoch nicht immer vollständig möglich. Bei nicht oder nur teilweise reseziertem Tumor muss entschieden werden, ob zunächst eine Phase beobachtenden Abwartens unter regelmäßiger neurologischer und neuroradiologischer Verlaufsdagnostik erfolgen kann. Die derzeitigen Indikationen zum Beginn einer Chemo- oder Strahlentherapie bei pLGG umfassen folgende Kriterien bzw. Symptome [5]:

- Radiologische Kriterien:
  - Zunahme des Tumolvolumens um > 25 % (die Zunahme des Durchmessers der Sehnerven ist gesondert zu vermerken)
  - Übergreifen auf zuvor nicht involvierte Hirnareale
  - Auftreten neuer Läsionen
  - Progrediente Anzahl und/oder Größe von Metastasen
  
- Neurologische Symptome:
  - Dienzephalales Syndrom
  - Fokale neurologische Ausfälle in Folge des Tumorwachstums
  - Therapierefraktäre Krampfanfälle in Folge des Tumorwachstums
  - (Fokale) Hirndruckzeichen in Folge des Tumorwachstums
  - Symptomatische Metastasen
  
- Ophthalmologische Symptome
  - Definitive anamnestic Sehvverschlechterung
  - Grenzwertiger Visus (Threat to vision)
  - Verschlechterung eines nutzbaren Restvisus/Gesichtsfeldes
  - Nystagmus in Folge des Visusverlusts bei Säuglingen und Kleinkindern
  - Jede Visusreduktion bei Zustand nach Erblindung des anderen Auges

Da pLGG in der Regel mit einer vergleichsweise guten Prognose für das Langzeitüberleben einhergehen, sind bei allen therapeutischen Überlegungen stets der Funktionserhalt des ZNS sowie die Teilhabe am Leben des Patienten zu berücksichtigen [5]. pLGG gelten zwar als strahlensensibel, allerdings besteht das Risiko von strahlentherapie-assoziierten Spätfolgen auf die neurokognitive Entwicklung, für vaskuläre Schäden, für das Auftreten von Sekundärmalignomen und ein erhöhtes Langzeitsterblichkeitsrisiko [5].

Insbesondere für jüngere Patienten hat sich gezeigt, dass diese aufgrund der noch nicht vollständig abgeschlossenen Gewebeentwicklung in Gehirn und Rückenmark besonders empfindlich gegenüber einer Bestrahlung sind [4]: neben Funktionsausfällen des Gehirns, Entwicklungsstörungen und einer Intelligenzminderung besteht auch das Risiko, einen

Zweitumor zu entwickeln. Daher sollte eine Strahlentherapie bei allen Patienten mit pLGG vermieden werden und nur zum Einsatz kommen, wenn das Risiko schwerer Folgeschäden durch minimale Volumenzunahme des Tumors besteht oder nach Versagen der Chemotherapie [5, 20].

Als Primärbehandlung bei nicht oder unvollständig resezierbaren pLGG sollte aus den o. g. Gründen eine Chemotherapie erfolgen mit dem Ziel, eine Strahlentherapie so weit wie möglich hinauszuzögern. Die Wahl dieser Behandlungsform dient vor allem der Vermeidung irreversibler Folgeschäden und somit der Erhaltung der Lebensqualität des Patienten. Neben der objektiven Tumorumfangverkleinerung wird die Stabilisierung der Tumorgröße als ausreichender Therapieerfolg angesehen. Der Funktionserhalt oder die Verbesserung eingeschränkter ZNS-Funktionen sind gleichwertige Therapieziele [21]. In Deutschland sowie im europäischen Raum stellt Carboplatin in Kombination mit Vincristin die Standard-Chemotherapie dar [5], was auch in den deutschen Registerstudien vorrangig eingesetzt wurde [4, 22].

### ***Begleittherapien***

Häufig eingesetzte Begleittherapien sind die Gabe antiepileptischer Substanzen, da bis zu einem Drittel der Patienten an einer Epilepsie leidet, sowie der Einsatz von Dexamethason zur symptomatischen Kontrolle ödembedingter neurologischer Beschwerden [5]. Glukokortikoide sollten aufgrund von Hinweisen auf eine tumorwachstumsinduzierende Wirkung auf einige solide Tumoren restriktiv eingesetzt werden. Jedoch kann gelegentlich während Phasen der Tumorprogression zur Behandlung eines peritumoralen Ödems auch längerfristig nicht auf Glukokortikoide verzichtet werden.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Gemäß 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.

Eine Notwendigkeit zur systemischen Therapie besteht (bei Patienten mit nicht resezierbarem oder nur teilweise reseziertem Tumor) gemäß den Therapieempfehlungen der aktuellen AWMF-Leitlinie bei messbarem Tumorwachstum sowie signifikanten oder zunehmenden tumorbedingten Symptomen (Details befinden sich im oberen Abschnitt „Therapie des pLGG“).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

*allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Therapieoptionen und ungedeckter therapeutischer Bedarf**

Die Überlebenschancen beim pLGG sind im Allgemeinen gut [22]. Jedoch leiden viele Patienten unter (irreversiblen) Schäden durch den Tumor selbst und/oder die Therapie, z. B. Anfälle, visuelle und/oder akustische Einschränkungen oder neurokognitive Einschränkungen [23-28]. Die chirurgische Entfernung mit dem Ziel der vollständigen Tumoresektion ist die Behandlung der Wahl beim pLGG. Das Ausmaß der Resektion ist prädiktiv für das progressionsfreie Intervall. Bei nicht möglicher oder unvollständiger Resektion benötigen die meisten Patienten durch einen Krankheitsprogress letztendlich eine postoperative Therapie. Die Entscheidung für oder gegen den Beginn einer systemischen Therapie ist dabei immer zwischen möglichen Schäden durch den Tumor und den Therapierisiken abzuwägen. So kann auch eine kleine Zunahme des Tumorumfanges aufgrund der sensiblen Lage im ZNS, das nur wenig Raum für einen wachsenden Tumor bietet, zu irreversiblen neurokognitiven Folgeschäden führen oder u. U. sogar lebensbedrohlich werden. Umgekehrt resultieren jedoch auch postoperativ notwendige Folgetherapien häufig in einer erheblichen Morbidität der Patienten. So ist die Strahlentherapie, die bei Versagen einer Chemotherapie indiziert ist, mit einem hohen Risiko für neurokognitive und -endokrine Langzeitschäden belastet, z. B. Gedächtnisverlust, Lernbehinderungen oder Persönlichkeitsveränderungen. Aufgrund des typischen jungen Alters der Patienten mit pLGG und des Potenzials für langfristige neurokognitive Wirkungen der Strahlentherapie, umfasst die postoperative Therapie häufig eine Chemotherapie mit Carboplatin und Vincristin. Eine systemische Chemotherapie ist mit akuter Toxizität verbunden und kann aufgrund der kumulativen Toxizität nicht über einen längeren Zeitraum angewendet werden [20].

Mehrere Publikationen deuten auf eine besonders schlechte Prognose bei Vorliegen einer *BRAF-V600*-Mutation hin [15, 29, 30], die bei etwa 17 % der pLGG vorkommt. So war bei Kindern und Jugendlichen, die zu sekundärem pHGG fortgeschritten sind, bei der Erstdiagnose des pLGG mit höherer Wahrscheinlichkeit eine *BRAF-V600*-Mutation nachweisbar [29]. Hinzu kommt, dass Patienten mit *BRAF-V600*-mutiertem LGG unter der Standardtherapie eine schlechtere Prognose für das Ansprechen sowie ein schlechteres progressionsfreies- und Gesamtüberleben haben als Patienten ohne diese Mutation [14-16]. Unter einer Chemotherapie ist auch die Gesamtansprechrate für Patienten mit *BRAF-V600*-Mutation niedriger als bei Patienten mit *BRAF-V600*-Wildtyp. Weiterhin gibt es Hinweise auf schlechtere Ergebnisse, wenn die Deletion von *CDKN2A* mit der *BRAF-V600*-Mutation gekoppelt war [15, 29, 30]. Kinder und Jugendliche mit LGG, die eine *BRAF-V600*-Mutation tragen, benötigen daher verbesserte, angepasste Behandlungsoptionen. Deshalb besteht ein hoher medizinischer Bedarf nach einer wirksamen zielgerichteten und sicheren Therapie zur Behandlung des pLGG, welche die Lebensqualität der jungen Patienten nicht einschränkt.

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

Trametinib und Dabrafenib sind Inhibitoren des MAPK-Signalwegs. Der RAF-Inhibitor Dabrafenib hemmt RAF-Monomere wie BRAF-V600E und inhibiert somit die ERK-Signalübertragung [31]. Trametinib ist ein reversibler und hochselektiver allosterischer Inhibitor von MEK1 und MEK2 [32]. Da sowohl Dabrafenib als auch Trametinib den MAPK-Signalweg inhibieren, jedoch unterschiedliche Angriffspunkte haben, kann die Kombination beider Arzneimittel die Blockade des Signalwegs verstärken, die antiproliferative Wirkung verbessern und somit einen effektiven Therapieansatz darstellen. Die duale Blockade des MAPK-Signalwegs mit Trametinib und Dabrafenib hat sich bereits bei *BRAF-V600*-mutierten Tumorentitäten wie dem Melanom, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und anaplastischen Schilddrüsenkarzinom als wirksam und sicher erwiesen [33-36].

Mit Einführung der Dabrafenib-Trametinib-Kombination steht pädiatrischen Patienten mit einem BRAF-V600E-mutiertem LGG und Notwendigkeit zur systemischen Therapie nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die gegenüber der Standard-Chemotherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Tumoransprechens mit sowohl hohen als auch dauerhaft stabilen Ansprechraten sowie einer klinisch relevanten Senkung des Progressionsrisikos bei zugleich guter Verträglichkeit geführt hat (siehe Modul 4A). Dementsprechend erfolgte die Zulassung für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen.

Trametinib und Dabrafenib sind unter anderen Handelsnamen bereits zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRAF-V600*-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom, für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer *BRAF-V600*-Mutation nach vollständiger Resektion, sowie für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, und haben sich in diesem Zusammenhang bereits im deutschen Versorgungskontext bewährt [37, 38]. Die Kombination aus Trametinib und Dabrafenib in neuen, kindgerechten Arzneiformen wird somit entscheidend dazu beitragen, den therapeutischen Bedarf zur Behandlung von pLGG bei Kindern und Jugendlichen zu decken.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

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

*beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Tumore des ZNS treten allgemein selten auf, sind aber die häufigste Ursache krebsbezogener Morbidität und Mortalität bei Kindern und Jugendlichen [4]. Alle Krebspatienten im Kindes- und Jugendalter in Deutschland unter 15 Jahren bzw. seit 2009 unter 18 Jahren werden vom behandelnden pädiatrischen Tumorzentrum an das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) gemeldet. Aus dem letzten veröffentlichten DKKR-Jahresbericht 2019 sind keine Angaben gesondert zum pLGG zu entnehmen [39].

Eine aktuelle Publikation von Gnekow et al. fasst die epidemiologischen Daten zu pLGG aus dem DKKR sowie drei aufeinanderfolgenden, in deutschen Zentren durchgeführten pLGG-Studien zusammen [22]. Die bundesweite HIT-LGG 1996-Studie begann am 1. Oktober 1996 mit der Patientenrekrutierung und wurde am 1. April 2004 durch die europäische SIOP-LGG 2004 ersetzt, während das deutsche LGG-Register Patienten vom 1. April 2012 bis zum 31. Dezember 2018 einschloss. Diese prospektiv geplanten, multizentrischen pLGG-Studien decken somit einen Zeitraum von beinahe 22 Jahren ab und schlossen Patienten mit einem Alter bis zu einschließlich 15 Jahren, bzw. ab 2007 bis zu einem Alter von einschließlich 17 Jahren ein. Dem zugrunde liegt die G-BA-Richtlinie zur Kinderonkologie aus dem Jahr 2006, gemäß der Kinder und Jugendliche bis einschließlich 17 Jahren der pädiatrischen Onkologie zugeordnet werden und in entsprechenden pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Zentren versorgt werden müssen [40]. Daher werden im Folgenden die Inzidenz und Prävalenz des pLGG bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und < 18 Jahren angegeben.

Die teilnehmenden Zentren meldeten zwischen 1996 und 2018 insgesamt 4.634 Patienten mit der radiologischen/histologischen Diagnose eines pLGG [22]. Die Zahl der jährlich gemeldeten Neuerkrankten stieg von anfangs 109 auf 278 Patienten pro Jahr. Gleichzeitig stieg der Anteil der pLGGs an allen am DKKR gemeldeten pädiatrischen Hirntumoren von 32 % auf 51 %. Die innerhalb von 20 Jahren zu verzeichnende Verdoppelung der Rekrutierung in die pLGG-Register ist vermutlich auf die Akzeptanz des umfassenden Diagnose- und Behandlungsalgorithmus im Rahmen der deutschen Studien der GPOH zu pLGG zurückzuführen. Damit stellen LGG die größte Gruppe der ZNS-Tumore im Kindes- und Jugendalter dar [8]. Das mediane Patientenalter betrug im HIT-LGG, im SIOP-LGG 2004 bzw. dem LGG-Register 7,24 bzw. 7,66 bzw. 7,63 Jahre. Säuglinge unter 1 Jahr machten 5,0 %, Kinder im Alter von 1 bis 4 Jahren 28,6 %, Kinder von 5 bis 9 Jahre 30,2 %, Kinder und Jugendliche zwischen 10 bis 15 Jahre 31,9 % und Jugendliche ab 16 Jahren 4,4 % von der gesamten Studienpopulation aus [22]. Das Geschlechterverhältnis lag in allen drei deutschen pLGG-Studien bei 1,10 bis 1,15 Jungen : 1 Mädchen.

### **Inzidenz des pLGG**

Die jährliche Inzidenz des pLGG bis < 18 Jahre in Deutschland kann ebenfalls der Publikation von Gnekow et al. entnommen werden [22]. Für die Berechnung der jährlichen Inzidenzraten nach Altersgruppen hat das DKKR Informationen der altersspezifischen deutschen Bevölkerung aus den jeweiligen statistischen Landesämtern verwendet. Für den Zeitraum von

2009 bis 2018 sind Zahlen für Kinder und Jugendliche zwischen 0 und einschließlich 17 Jahre bei Diagnosestellung verfügbar. Die Inzidenzrate/100.000 Kinder pro Jahr lag im gesamten Zeitraum zwischen 1,58 im Jahr 2018 und 2,08 im Jahr 2016 mit einem Mittelwert von 1,86 (siehe Tabelle 3-3). Die Inzidenz ist mit der anderer europäischen Länder vergleichbar [22].

Tabelle 3-3: Inzidenzrate von Patienten mit LGG < 18 Jahre bei Diagnosestellung pro 100.000 Kinder und Jugendliche pro Jahr

<b>Jahr der Diagnosestellung</b>	<b>Inzidenzrate/100.000 Kinder pro Jahr (&lt; 18 Jahre bei Diagnosestellung)</b>
2009	1,79
2010	1,88
2011	1,66
2012	2,03
2013	1,92
2014	1,81
2015	1,95
2016	2,08
2017	1,90
2018	1,58
<b>Mittelwert 2009-2018</b>	<b>1,86</b>

### **Prävalenz des pLGG**

Aus der Publikation von Gnekow et al. zur Epidemiologie des pLGG aus den drei aufeinanderfolgenden LGG-Studien (HIT-LGG 1996, SIOP-LGG 2004 und dem deutschen LGG-Register) [22] lässt sich die 10-Jahresprävalenz für Kinder und Jugendliche zwischen 0 bis < 18 Jahre ableiten. Die 10-Jahres-Prävalenz wurde berechnet, um dem medianen Patientenalter von 7,24 bis 7,66 Jahren bei Diagnosestellung in den drei deutschen pLGG-Register-Kohorten sowie der guten Überlebensprognose Rechnung zu tragen [22]. Hierfür wurden die Neuerkrankungen der letzten 10 Jahre aus den im LGG-Register erfassten Patienten addiert (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Anzahl der neuerkrankten Kinder und Jugendlichen zwischen 0 und einschließlich 17 Jahre im Zeitraum von 2009 bis 2018

<b>Diagnosejahr</b>	<b>Anzahl Neuerkrankungen</b>	<b>Bevölkerungszahl (0 bis &lt; 18 Jahre)<sup>a</sup></b>
2009	243	13.481.693
2010	252	13.340.889
2011	221	13.142.952
2012	268	13.090.887

2013	250	13.075.529
2014	236	13.112.020
2015	258	13.325.677
2016	278	13.470.262
2017	256	13.538.146
2018	213	13.597.428
<b>Gesamt 2009-2018</b>	<b>2.475 (Summe)</b>	<b>13.317.548 (Mittelwert)</b>
a jeweils zum Stichtag 31.12. des angegebenen Jahres [41]		

Zwischen 2009 und 2018 erkrankten in Deutschland insgesamt 2.475 Kinder und Jugendliche zwischen 0 und < 18 Jahren an einem pLGG. In Bezug zur gemittelten Bevölkerungszahl der < 18-Jährigen in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2018 ergibt sich daraus eine 10-Jahres-Prävalenz von 18,58/100.000 Kinder und Jugendliche < 18 Jahre.

Da das 5- bzw. 10-Jahres-Gesamtüberleben mit 98,4 % bzw. 96,2 % hoch ist [22], wurde das Gesamtüberleben für die Berechnung der Prävalenz nicht berücksichtigt. Dadurch handelt es sich bei der angegebenen Prävalenz um eine Überschätzung.

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

Während sich die Inzidenz des pLGG in Deutschland seit 1996 verdoppelt hat, ist diese in den letzten 5 Jahren der Rekrutierung des LGG-Registers stabil geblieben [22]. Die innerhalb von 20 Jahren zu verzeichnende Verdoppelung der Rekrutierung in die pLGG-Register ist vermutlich auf die Akzeptanz des umfassenden Diagnose- und Behandlungsalgorithmus im Rahmen der deutschen Studien des GPOH zu pLGG zurückzuführen. Aufgrund der zuletzt stabilen Anzahl an jährlichen Neuerkrankungen und der Vergleichbarkeit der Inzidenz der vergangenen Jahre in Deutschland mit anderen europäischen Ländern ist davon auszugehen, dass Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in den nächsten 5 Jahren stabil bleiben (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Schätzung der Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen und insgesamt am pLGG Erkrankte zwischen 2024 und 2028

Jahr	Bevölkerungszahl (0 bis < 18 Jahre) <sup>a</sup>	Jährliche Neuerkrankungen <sup>b</sup>	Erkrankte <sup>c</sup>
2024	14.131.400	263	2.626
2025	14.348.300	267	2.667

Jahr	Bevölkerungszahl (0 bis < 18 Jahre) <sup>a</sup>	Jährliche Neuerkrankungen <sup>b</sup>	Erkrankte <sup>c</sup>
2026	14.368.300	267	2.670
2027	14.397.600	268	2.676
2028	14.405.900	268	2.677

a Schätzung gemäß Variante 1 der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [42]  
b Jährliche Inzidenz von 1,86/100.000 Kinder und Jugendliche als Mittelwert der Jahre 2009 bis 2018  
c 10-Jahres-Prävalenz pro 100.000 Kinder und Jugendliche von 18,58 aus der Berechnung des Mittelwerts für die Jahre 2009 bis 2018 zugrunde gelegt

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	7 bis 104	6 bis 91

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen. Für dieses Anwendungsgebiet stehen keine spezifischen epidemiologischen Daten zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib schrittweise berechnet:

1. Berechnung der Anzahl der Patienten mit pLGG zwischen 1 und < 18 Jahren.
2. Berechnung des Anteils der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation.
3. Berechnung des Anteils der Patienten, die eine systemische Therapie benötigen.
4. Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV.

Es wurde eine Spanne berechnet, wobei die Berechnung der Untergrenze ausgehend von der Inzidenz und die Berechnung der Obergrenze ausgehend von der 10-Jahres-Prävalenz vorgenommen wurde. Für die folgenden Berechnungen wurde eine gleichbleibende Inzidenz für pLGG in den nächsten Jahren in Deutschland angenommen.

### **Zahl der Patienten mit pLGG zwischen 1 und < 18 Jahren**

#### ***Berechnung der Untergrenze***

Für die Berechnung der Untergrenze wurden die von Gnekow et al. publizierten Daten aus dem LGG-Register berücksichtigt, die zeigen, dass bei 69,9 % der Patienten (314 von 449 Patienten), die eine systemische Therapie erhielten, diese innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung begonnen wurde [22]. Daher wurde für die Berechnung der Untergrenze die im vorherigen Abschnitt berechnete Inzidenz des pLGG bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung < 18 Jahre alt waren, herangezogen.

Bezogen auf die mittlere Inzidenzrate von 1,86/100.000 Kinder < 18 Jahren pro Jahr und der gemäß Variante 1 der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes geschätzten Bevölkerungszahl von 14.131.400 Kindern < 18 Jahren im Jahr 2024 in Deutschland [42, 43], liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei 263 Kindern < 18 Jahren im Jahr 2024. Um den Anteil der Kinder < 1 Jahr auszuschließen, wurde der Anteil der Patienten mit pLGG zwischen 1 und < 18 Jahren aus den Daten des LGG-Registers aus der Publikation von Gnekow et al. (2021) entnommen [22]. Dieser lag bei 95,4 % (1.751 Kinder zwischen 1 und < 18 Jahren/1.836 Kindern mit pLGG < 18 Jahren). Für das Jahr 2024 ergeben sich somit 251 am pLGG neuerkrankte Kinder zwischen 1 und < 18 Jahren.

#### ***Berechnung der Obergrenze***

Da das Patientenalter in den drei deutschen pLGG-Register-Kohorten im Median bei 7,24 bis 7,66 Jahren lag [22], erfolgte die Berechnung der Obergrenze ausgehend von 10-Jahres-Prävalenz der Patienten < 18 Jahre mit einem pLGG. So findet die gute Überlebensprognose sowie die altermäßige Zuordnung für die Versorgung in pädiatrisch-hämato-onkologischen Zentren bis einschließlich 17 Jahren Berücksichtigung.

Für das Jahr 2024 wird ausgehend von der im vorherigen Abschnitt berechneten 10-Jahres-Prävalenz in Bezug zur Schätzung der Bevölkerungszahl zwischen 1 bis < 18 Jahre gemäß Variante 1 der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [42] von 2.505 Kindern und Jugendlichen mit einem pLGG ausgegangen.

### **Anzahl der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation**

Der Anteil an BRAF-V600E-Mutationen beim pLGG wurde von Lassaletta et al. untersucht und publiziert [15]. Beschrieben wurden Daten von 405 Patienten mit pLGG aus der pLGG-Datenbank des Hospital for Sick Children (SickKids), die zwischen 2000 und 2015 behandelt wurden. Insgesamt lag bei 17 % der Patienten (n=69 von 405 Patienten) ein BRAF-V600E-mutiertes pLGG vor.

### ***Berechnung der Untergrenze***

Für die Untergrenze lässt sich bezogen auf die berechneten 251 neuerkrankten Patienten mit pLGG zwischen 1 und < 18 Jahren im Jahr 2024 eine Anzahl von 43 Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem pLGG ableiten.

### ***Berechnung der Obergrenze***

Für die Obergrenze ergibt sich, bezogen auf die über die 10-Jahres-Prävalenz berechneten 2.505 Kinder und Jugendliche mit einem pLGG, eine Anzahl von 426 Patienten mit einem BRAF-V600E-mutiertem pLGG im Jahr 2024.

### **Anzahl der Patienten, die eine systemische Therapie benötigen**

Für BRAF-V600E-mutierte pLGG sind keine Daten zum Anteil der Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, verfügbar. Daher wurde als beste verfügbare Evidenz für Deutschland auf Daten zum pLGG aus dem LGG-Register zurückgegriffen. Aus der Publikation von Genkow et al. lässt sich die Anzahl der Patienten mit pLGG entnehmen, die zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung eine nicht-chirurgische Therapie erhielten [22]. Für die folgenden Berechnungen wurden nur die Zahlen aus dem LGG-Register berücksichtigt, da dieses Register die aktuellsten Daten lieferte und in der Studie Patienten von 0 bis < 18 Jahre erfasst wurden, während die vorherigen deutschen LGG-Studien lediglich Kinder zwischen 0 bis < 16 Jahre erfasst haben.

### ***Berechnung der Untergrenze***

Von den insgesamt 1.836 im LGG-Register erfassten Patienten erhielten 17,1 % der Patienten (n = 314 Patienten) eine systemische Therapie innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnosestellung [22, 43]. Daher ist davon auszugehen, dass mindestens 17,1 % der neuerkrankten Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem pLGG Trametinib in Kombination mit Dabrafenib im ersten Jahr nach der Markteinführung erhalten können. Bezogen auf die 43 neuerkrankten Patienten zwischen 1 und < 18 Jahren mit BRAF-V600E-mutiertem pLGG, ergibt sich für die Zielpopulation von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib eine Zahl von 7 Patienten für das Jahr 2024.

**Berechnung der Obergrenze**

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,8 Jahren (Spanne: 0–18,1) erhielten von insgesamt 1.836 im LGG-Register erfassten Patienten 449 Kinder und Jugendliche (24,5 %) eine nicht-chirurgische Therapie in der Erstlinie (davon n=364 Chemotherapie; n=85 Bestrahlung). In Bezug zum Anteil der Kinder und Jugendlichen mit BRAF-V600E-mutiertem pLGG, ergibt sich für das Jahr 2024 eine Anzahl von 104 Patienten, die eine systemische Therapie benötigen.

Mit der Herangehensweise über die 10-Jahres-Prävalenz ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten mit einem pLGG bei der Berechnung der Obergrenze eher überschätzt wird, da das Gesamtüberleben bei der Berechnung der Prävalenz nicht berücksichtigt wurde und 36,3 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits 10 Jahre und älter sind.

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

Für die Berechnung der Zahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde von einem Anteil von 87,3 % der GKV-Versicherten an der Bevölkerung ausgegangen, der auf einer Anzahl von 73,63 Millionen GKV-Versicherten im Jahr 2022 [44] sowie einer Bevölkerungszahl von 84,36 Millionen Einwohnern in Deutschland [42] basiert. Daraus ergibt sich eine Spanne von 6 bis 91 GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Zusammenfassung der Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Berechnungsschritt	Häufigkeit	Anzahl an Patienten
1. Patienten zwischen 1 und < 18 Jahre mit LGG	95,4 %	251 bis 2.505
2. Patienten mit BRAF-V600E-Mutation	17,0 %	43 bis 426
3. Patienten, die eine systemische Therapie benötigen	17,1 bis 24,5 %	7 bis 104
3. Patienten in der GKV	87,3 %	6 bis 91

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen	beträchtlich	6 bis 91

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

Wie in Modul 4A auf der Basis der Ergebnisse der Studie CDRB436G2201 dargelegt, besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für das gesamte gemäß Zulassung definierte Patientenkollektiv. Die Anzahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Tabelle 3-8 entspricht somit der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-6.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an*

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

### **Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2**

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

### **Abschnitt 3.2.3**

Die Informationen in Abschnitt 3.2.3 entstammen einer Recherche zur Prävalenz und Inzidenz pädiatrischer Gliome in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und EBM Reviews sowie über eine Freihandsuche im Internet [45, 46]. Die Recherche wurde am 4. Januar 2023 durchgeführt. Eine Aktualisierung erfolgte am 08. Februar 2024. Einschränkungen bezüglich der Sprache wurden nicht getroffen. Der Suchzeitraum wurde auf den Zeitraum ab dem Jahr 2010 eingeschränkt.

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

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

1. Minturn JE, Fisher MJ. Gliomas in children. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(3):316-27.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
4. Yiallourous M, Tallen G. Kinderkrebsinfo.de, Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Niedriggradig maligne Gliome. Stand: 11.01.2018. Verfügbar unter: [https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e37209/e86028/NiedrigmaligneGliome\\_Langinformation19012017mitLogos\\_ger.pdf](https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e37209/e86028/NiedrigmaligneGliome_Langinformation19012017mitLogos_ger.pdf) (abgerufen am: 12.08.2022).
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter. S1-Leitlinie. Stand: 10/2018. AWMF-Registernummer: 025/024. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-)

0241 S1 Gliome niedrigen Malignitätsgrades Kindesalter Jugendalter 2018-11.pdf (abgerufen am: 16.08.2022).

6. Funakoshi Y, Hata N, Kuga D, Hatae R, Sangatsuda Y, Fujioka Y, et al. Pediatric Glioma: An Update of Diagnosis, Biology and Treatment. *Cancers*. 2021;13(4):758.
7. Blionas A, Giakoumettis D, Klonou A, Neromyliotis E, Karydakakis P, Themistocleous MS. Paediatric gliomas: diagnosis, molecular biology and management. *Ann Transl Med*. 2018;6(12):251.
8. Yiallourous M, Tallen G. Kinderkrebsinfo.de, Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Niedriggradig maligne Gliome (Kurzinformation). Stand: 20.12.2022. Verfügbar unter: [https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e37209/e27282/e41778/nmGliom20122022\\_Basisnoch19052020\\_ger.pdf?preview=preview](https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e37209/e27282/e41778/nmGliom20122022_Basisnoch19052020_ger.pdf?preview=preview) (abgerufen am: 27.02.2024)
9. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol*. 2021;23(12 Suppl 2):iii1-iii105.
10. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243-54.
11. Orr LC, Fleitz J, McGavran L, Wyatt-Ashmead J, Handler M, Foreman NK. Cytogenetics in pediatric low-grade astrocytomas. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(3):173-7.
12. Kühl J, Korinthenberg R. „ZNS-Tumoren. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie“, Springer-Verlag 2006: 777-822, 3540037020 isbn.
13. Behling F, Schittenhelm J. Oncogenic BRAF Alterations and Their Role in Brain Tumors. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):794.
14. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, Nobre L, Guerreiro Stucklin A, Bennett J, et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell*. 2020;37(4):569-83.e5.
15. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, et al. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2934-41.
16. 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 Precis Oncol*. 2020;4.
17. Kowalewski A, Durślewicz J, Zdrenka M, Grzanka D, Szyłberg Ł. Clinical Relevance of BRAF V600E Mutation Status in Brain Tumors with a Focus on a Novel Management Algorithm. *Target Oncol*. 2020;15(4):531-40.

18. Gnekow AK, Falkenstein F, Von Hornstein S, Zwiener I, Berkefeld S, Bison B, et al. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro-Oncology*. 2012;14(10):1265-84.
19. von Hornstein S, Kortmann RD, Pietsch T, Emser A, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. Impact of chemotherapy on disseminated low-grade glioma in children and adolescents: report from the HIT-LGG 1996 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(7):1046-54.
20. Gnekow AK, Kandels D, Tilburg Cv, Azizi AA, Opocher E, Stokland T, et al. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr*. 2019;231(03):107-35.
21. Jones DTW, Kieran MW, Bouffet E, Alexandrescu S, Bandopadhyay P, Bornhorst M, et al. Pediatric low-grade gliomas: next biologically driven steps. *Neuro Oncol*. 2018;20(2):160-73.
22. Gnekow AK, Kandels D, Pietsch T, Bison B, Warmuth-Metz M, Thomale UW, et al. Doubling Recruitment of Pediatric Low-grade Glioma within Two Decades does not change Outcome – Report from the German LGG Studies. *Klin Padiatr*. 2021;233(03):107-22.
23. Zhou X, Niu X, Sun K, Li J, Mao Q, Liu Y. Pediatric Glioma Outcomes: Predictors of Early Mortality. *World Neurosurg*. 2020;139:e700-e7.
24. Kristiansen I, Strinnholm M, Strömberg B, Frisk P. Clinical characteristics, long-term complications and health-related quality of life (HRQoL) in children and young adults treated for low-grade astrocytoma in the posterior fossa in childhood. *J Neurooncol*. 2019;142(1):203-10.
25. Desjardins L, Barrera M, Schulte F, Chung J, Cataudella D, Janzen L, et al. Predicting social withdrawal, anxiety and depression symptoms in pediatric brain tumor survivors. *J Psychosoc Oncol*. 2019;37(1):22-36.
26. de Lande RSV, Maurice-Stam H, Marchal JP, Vuurden DGV, Vandertop WP, Grootenhuis MA, et al. Adaptive behavior impaired in children with low-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(1):e27419.
27. Liu APY, Hastings C, Wu S, Bass JK, Heitzer AM, Ashford J, et al. Treatment burden and long-term health deficits of patients with low-grade gliomas or glioneuronal tumors diagnosed during the first year of life. *Cancer*. 2019;125(7):1163-75.
28. Morrall M, Reed-Berendt R, Moss K, Stocks H, Houston AL, Siddell P, et al. Neurocognitive, academic and functional outcomes in survivors of infant ependymoma (UKCCSG CNS 9204). *Childs Nerv Syst*. 2019;35(3):411-20.
29. Mistry M, Zhukova N, Merico D, Rakopoulos P, Krishnatry R, Shago M, et al. BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):1015-22.

30. Jones DTW, Witt O, Pfister SM. BRAF V600E Status Alone Is Not Sufficient as a Prognostic Biomarker in Pediatric Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):96.
31. Novartis Pharma. Fachinformation Finlee® 10 mg. Stand: November 2023.
32. Novartis Pharma. Fachinformation Spexotras® 0,05 mg/ml. Stand: Januar 2024.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist®. Stand: Februar 2023.
38. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar®. Stand: Februar 2023.
39. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR). Jahresbericht 2019 (1980-2018). Stand: September 2020. Verfügbar unter: [https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch\\_DKKR\\_Jahresbericht\\_2019\\_komplett.pdf](https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf) (abgerufen am: 13.10.2022).
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Richtlinie zur Kinderonkologie, KiOn-RL). Stand: 01.01.2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3328/KiOn-RL\\_2023-11-01\\_iK-2024-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3328/KiOn-RL_2023-11-01_iK-2024-01-01.pdf) (abgerufen am: 27.02.2024).
41. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Stand: 07.02.2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=0&levelid=1685604893677#abreadcrumb> (abgerufen am 07.02.2024).
42. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Stand: 07.02.2024). Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421->

[0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1685605434456#abreadcrumb](#) (abgerufen am: 07.02.2024).

43. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Dabrafenib+Trametinib. Excel-Tabelle. Erstellt am 07.02.2024.

44. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2023Bund\\_August\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf) (abgerufen am: 07.02.2024).

45. Novartis Pharma GmbH. Epidemiologie pädiatrische Gliome ab 2010. Datenbanken: Medline, Embase, EBM Reviews. Stand: 04.01.2023.

46. Novartis Pharma GmbH. Epidemiologie pädiatrische Gliome - Update ab 2023. Datenbanken: Embase, MEDLINE/PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Stand: 08.02.2024.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

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

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

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

Gemäß Fachinformation wird Trametinib in Kombination mit Dabrafenib angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem pLGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen [1]. Die Behandlung sollte gemäß Fachinformation „bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden“ [1, 2]. Bei Patienten mit Gliom, die älter als 18 Jahre sind, sollte gemäß Fachinformation „die Fortsetzung der Behandlung im Erwachsenenalter auf der Grundlage des Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten nach Einschätzung des Arztes erfolgen“. Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Trametinib nicht angegeben. Daher wird als Behandlungsdauer ein Jahr angenommen.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
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	Kontinuierlich, oral 2x täglich Dabrafenib und 1x täglich Trametinib	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; LGG, low grade glioma</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
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	365	Dabrafenib: 20–150 mg (2x täglich)  Trametinib: 0,30–2 mg (1x täglich)	48,67–365 DDD (14,6–109,5 g) Dabrafenib  54,75–365 DDD (109,5–730 mg) Trametinib
Abkürzungen: BRAF, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; DDD, defined daily dose (definierte Tagesdosis); LGG, low grade glioma				

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

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

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

### Trametinib

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

ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 54,75 DDD (109,5 mg). Als obere Grenze ergibt sich für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 51$  kg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD (730 mg).

Tabelle 3-12: Dosierungsschema für Trametinib gemäß Fachinformation

<b>Trametinib</b>	
<b>Körpergewicht<sup>a</sup> (kg)</b>	<b>Empfohlene Dosis einmal täglich</b>
8	0,30 mg Trametinib
9 bis 10	0,35 mg Trametinib
11	0,40 mg Trametinib
12 bis 13	0,45 mg Trametinib
14 bis 17	0,55 mg Trametinib
18 bis 21	0,70 mg Trametinib
22 bis 25	0,85 mg Trametinib
26 bis 29	0,90 mg Trametinib
30 bis 33	1,00 mg Trametinib
34 bis 37	1,15 mg Trametinib
38 bis 41	1,25 mg Trametinib
42 bis 45	1,40 mg Trametinib
46 bis 50	1,60 mg Trametinib
$\geq 51$	2,00 mg Trametinib

a Falls erforderlich, ist das Körpergewicht auf das nächste kg zu runden. Für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 8 kg wurde keine empfohlene Dosis ermittelt.

### **Dabrafenib**

Gemäß der Fachinformation von Dabrafenib wurde für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 8 kg keine empfohlene Dosis ermittelt [1]. Die empfohlene Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 8 bis 9 kg beträgt zweimal täglich 20 mg Dabrafenib (Tabelle 3-13). Ab einem Körpergewicht von  $\geq 51$  kg werden Patienten gewichtsunabhängig mit einer empfohlenen Dabrafenib-Dosis von 150 mg Dabrafenib pro Gabe behandelt. Die amtliche Fassung der ATC-Klassifikation mit DDD führt für Dabrafenib eine DDD von 0,3 g an [3]. Ausgehend von den oben genannten Ausführungen, ergibt sich als untere Grenze für Patienten mit einem Körpergewicht von 8 kg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 48,67 DDD (14,6 g). Als obere Grenze ergibt sich für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 51$  kg ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD (109,5 g).

Tabelle 3-13: Dosierungsschema für Dabrafenib gemäß Fachinformation

<b>Dabrafenib</b>	
<b>Körpergewicht<sup>a</sup> (kg)</b>	<b>Empfohlene Dosis zweimal täglich</b>
8 bis 9	20 mg Dabrafenib
10 bis 13	30 mg Dabrafenib
14 bis 17	40 mg Dabrafenib
18 bis 21	50 mg Dabrafenib
22 bis 25	60 mg Dabrafenib
26 bis 29	70 mg Dabrafenib
30 bis 33	80 mg Dabrafenib
34 bis 37	90 mg Dabrafenib
38 bis 41	100 mg Dabrafenib
42 bis 45	110 mg Dabrafenib
46 bis 50	130 mg Dabrafenib
≥ 51	150 mg Dabrafenib

a Falls erforderlich, ist das Körpergewicht auf das nächste kg zu runden. Für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 8 kg wurde keine empfohlene Dosis ermittelt.

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

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

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	Dabrafenib: 2.078,67 € (Finlee, 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) Trametinib: 568,51 € (Spexotras, 4,7 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen)	2.076,67 € (2,00 € <sup>a</sup> )  566,51 € (2,00 € <sup>a</sup> )
Stand Lauer-Taxe: 01.05.2024 a Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V Abkürzungen: mg, Milligramm; ml, Milliliter; SGB, Sozialgesetzbuch		

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

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

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

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
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	Gamma-GT (32071)	6	6
		GOT (AST) (32069)	6	6
		GPT (ALT) (32070)	6	6
		Serum-Kreatinin-Wert (32066)	12	12
Abkürzungen: GKV, gesetzliche Krankenversicherung; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase				

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

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

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

- Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen auf kutane maligne Erkrankungen vor Beginn der Therapie mit Trametinib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung durchzuführen.
- Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden.
- Der Blutdruck sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Trametinib gemessen und, soweit erforderlich, mittels Standardtherapie eingestellt werden.
- Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden (Annahme: monatliche Kontrolle).
- Es wird empfohlen, bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle vier Wochen zu kontrollieren.

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

- Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen auf kutane maligne Erkrankungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung durchzuführen.
- Die Patienten sollten auf okkulte vorbestehende maligne Erkrankungen untersucht werden.
- Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.
- Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden (Annahme: monatliche Kontrolle).

- Es wird empfohlen, die Leberfunktion der Patienten nach Beginn der Behandlung alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden.
- Der Blutdruck sollte zu Beginn der Behandlung gemessen und während der Behandlung überwacht werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Blutdrucks mittels Standardtherapie.

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

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

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

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

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

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

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

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
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	Gamma-GT (32071)	1,50 €
		GOT (AST) (32069)	1,50 €
		GPT (ALT) (32070)	1,50 €
		Serum-Kreatinin-Wert (32066)	3,00 €
Abkürzungen: GKV, gesetzliche Krankenversicherung; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit	27.636,28 € – 196.273,36 €	7,50 €	-	27.643,78 € – 196.280,86 €

	einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen				
Quelle: [4]					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Vor Einführung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib waren die Therapieoptionen im vorliegenden Indikationsgebiet äußerst limitiert. Gegenüber der Standard-Chemotherapie hat Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei pädiatrischen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem LGG und Notwendigkeit zur systemischen Therapie zu einer deutlichen Verbesserung des Tumoransprechens mit sowohl hohen als auch dauerhaft stabilen Ansprechraten sowie einer klinisch relevanten Senkung des Progressionsrisikos bei zugleich guter Verträglichkeit geführt (siehe Modul 4A). Es ist davon auszugehen, dass sich die neu zugelassene Dabrafenib-Trametinib-Kombination von Ärzten und Patienten als präferierter Standard bei der Behandlung der Zielpopulation etablieren kann und alle 6 bis 91 der in Abschnitt 3.2.4 ermittelten pädiatrischen Patienten in der GKV (Zielpopulation von Dabrafenib + Trametinib) für eine Therapie mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib in Frage kommen.

Gemäß Fachinformationen sind als Kontraindikation für die Anwendung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib lediglich eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel aufgeführt [1, 2]. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  gegenüber Trametinib in Kombination mit Dabrafenib traten in der Studie CDRB436G2201 nicht auf (siehe Modul 4A). Die unerwünschten Ereignisse unter der Therapie mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib sind in der Regel gut kontrollierbar. So wurde im Rahmen der Studie CDRB436G2201 die Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei 4,1% der Patienten in der

pLGG-Kohorte und bei keinem Patienten in der pHGG-Kohorte wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen (siehe Modul 4A und Modul 4B). Auch in der Versorgungspraxis ist vermutlich mit einer ähnlichen Abbruchrate zu rechnen.

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

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

Basierend auf den oben ausgeführten Überlegungen kann bezüglich des Versorgungsanteils von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib keine belastbare Abschätzung getroffen werden. Somit ist eine Quantifizierung nicht möglich.

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

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

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

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

Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.05.2024). Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen von Trametinib und Dabrafenib sowie dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (EBM) entnommen. Die

Kostenberechnungen der Jahrestherapiekosten beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

#### **Dauer der Behandlung**

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

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

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

Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Dabrafenib-Behandlung siehe Fachinformation von Finlee Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

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

Spexotras wird in Kombination mit Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen angewendet. Angaben zur Dosierung von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Spexotras Pulver muss vor der Abgabe von einem Apotheker zu einer Lösung zum Einnehmen rekonstituiert werden. Zudem wird dazu geraten, dass dem Patienten oder der Betreuungsperson vor Verabreichung der ersten Dosis von einer medizinischen Fachperson erklärt wird, wie die verschriebene tägliche Dosis der Lösung zum Einnehmen zu verabreichen ist.

Spexotras sollte ohne Nahrung eingenommen werden, d. h. mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Stillen und/oder die Gabe von Säuglingsnahrung nach Bedarf ist möglich, wenn ein Patient die Einnahme unter Nüchternbedingungen nicht verträgt.

Es wird empfohlen, die Dosis von Spexotras jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen mit Hilfe der mitgelieferten wiederverwendbaren Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen. Die einmal tägliche Spexotras-Dosis sollte jeden Tag zur gleichen Zeit, und zwar entweder mit der morgendlichen oder mit der abendlichen Dabrafenib-Dosis eingenommen werden.

Wenn der Patient nicht schlucken kann und eine nasogastrale Sonde gelegt ist, kann die Spexotras Lösung zum Einnehmen über die Sonde verabreicht werden.

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

Tabelle 3-19: Dosierungsschema nach Körpergewicht

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.

### Dosisanpassungen

Spexotras wird in Kombination mit Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen angewendet.

Wurde eine Dosis von Spexotras versäumt, sollte diese Dosis nur dann eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten geplanten Einnahme mehr als 12 Stunden beträgt. Falls es nach der Einnahme von Spexotras zu Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen; stattdessen sollte die nächste Dosis zum nächsten geplanten Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung der Behandlung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (Tabelle 3-20). Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis sowohl von Trametinib als auch Dabrafenib gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für eines der beiden Arzneimittel erforderlich sind, werden weiter unten für Uveitis, nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

Bei den Nebenwirkungen „kutane maligne Erkrankungen“ werden keine Dosisanpassungen oder Unterbrechungen empfohlen.

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

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

Wenn bei einem Patienten die Nebenwirkungen wirksam behandelt worden sind, kann im Einzelfall eine Dosis-Reeskalation nach dem gleichen Schema wie die Deeskalation bei der Dosisreduktion erwogen werden. Die Dabrafenib-Dosis sollte die empfohlene Dosierung gemäß Tabelle 1 nicht überschreiten.

#### Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen

##### *Pyrexie*

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

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

##### *Uveitis*

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, sollte die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der

Augenentzündung unterbrochen und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

#### *Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation*

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

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

Wenn eine absolute Abnahme der LVEF > 10 % im Vergleich zum Ausgangswert auftritt, und die Auswurfraction unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich (LLN) der jeweiligen Einrichtung liegt, soll die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

#### *Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis*

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen

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

#### *Nierenfunktionsstörungen*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Gegenanzeigen*

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

#### *Liste der sonstigen Bestandteile*

Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9)

Sucralose (E 955)

Citronensäure-Monohydrat (E 330)

Natriummonohydrogenphosphat (E 339)

Kaliumsorbat (E 202)

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)

Erdbeeraroma

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

Spexotras ist für die Anwendung in Kombination mit Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bestimmt, da die Wirksamkeitsdaten für die Trametinib-Monotherapie und die Dabrafenib-Monotherapie beim BRAF-V600-Mutations-positiven Gliom begrenzt sind. Die Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer

Suspension zum Einnehmen muss vor Einleitung der Behandlung zu Rate gezogen werden. Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Dabrafenib-Behandlung siehe Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

#### Bestimmung des BRAF-V600E-Status

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde bei Patienten mit Gliom, das bezüglich der BRAF-V600E-Mutation negativ getestet wurde, nicht geprüft.

#### Neue maligne Erkrankungen

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

#### Kutane maligne Erkrankungen

Bei erwachsenen Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, wurden kutane maligne Erkrankungen wie kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC) einschließlich Keratoakanthom und neue primäre Melanome beobachtet. Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Trametinib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Trametinib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden. Bei suspekten Hautveränderungen sollte dermatologische Exzision erfolgen und es ist keine Anpassung der Behandlung erforderlich. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.

#### Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Auf Basis des Wirkmechanismus kann Dabrafenib in Gegenwart von RAS-Mutationen das Risiko für nicht-kutane maligne Erkrankungen erhöhen. Bitte die Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beachten. Bei malignen Erkrankungen mit positiver RAS-Mutation ist keine Dosisanpassung von Trametinib bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib erforderlich.

#### Blutungen

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten haben, wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet. Bei erwachsenen Patienten ist es unter der Einnahme von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zu schweren hämorrhagischen Ereignissen und tödlich verlaufenden Blutungen gekommen. Das Potenzial für solche Ereignisse wurde bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenwerten ( $< 75\ 000/\text{mm}^3$ ) nicht ermittelt, da diese Patienten in den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe einer antithrombotischen Therapie oder von

Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten wie klinisch indiziert behandelt werden.

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

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verringerung der LVEF etwa einen Monat. In klinischen Studien bei erwachsenen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF zwischen 2 und 5 Monaten. Trametinib sollte bei Patienten mit beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion nur mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, Herzinsuffizienz der Schweregrade II, III oder IV gemäß der Einteilung der „New York Heart Association“, akutem Koronarsyndrom innerhalb der letzten 6 Monate, klinisch signifikanten unkontrollierten Arrhythmien und nicht eingestelltem Bluthochdruck wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen; die Sicherheit der Anwendung in dieser Population ist daher nicht bekannt. Die LVEF sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefährt 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden. Bei Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten, wurde gelegentlich über akute, schwere linksventrikuläre Dysfunktion infolge einer Myokarditis berichtet. Bei Absetzen der Behandlung wurde eine vollständige Wiederherstellung beobachtet. Ärzte sollten wachsam sein bezüglich der Möglichkeit einer Myokarditis bei Patienten, die kardiale Anzeichen oder Symptome neu entwickeln oder bei denen sich diese verschlechtern.

#### Pyrexie

In klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Trametinib wurde über Fieber berichtet. Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombination erhöht- Bei Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten, kann eine Pyrexie von schwerem Rigor, Dehydration und niedrigem Blutdruck, der in einigen Fällen zu akuter Niereninsuffizienz führen kann, begleitet sein. Bei pädiatrischen Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten haben, betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber 1,3 Monate. Die Therapie mit Trametinib und Dabrafenib sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten  $\geq 38$  °C beträgt. Im Falle eines Wiederauftretens kann die Therapie auch beim ersten Symptom einer Pyrexie unterbrochen werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend sind. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann die Therapie erneut begonnen werden. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen oder Symptomen verbunden ist, sollte die Therapie mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, sobald das Fieber abklingt und wie klinisch geboten.

### Blutdruckveränderungen

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

### Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

In einer Phase-III-Studie an erwachsenen Patienten entwickelten 2,4 % (5/211) der Patienten unter der Monotherapie mit Trametinib eine ILK oder Pneumonitis, wobei bei allen fünf Patienten eine Hospitalisierung erforderlich war. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer ILK oder Pneumonitis betrug 160 Tage (Streubreite 60 bis 172 Tage). In zwei Studien an erwachsenen Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, entwickelten 1 % der Patienten eine Pneumonitis oder ILK. Die Behandlung mit Trametinib muss bei Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen, ausgesetzt werden. Trametinib muss bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILK oder Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden. Die Dabrafenib-Therapie kann in unveränderter Dosis fortgesetzt werden.

### Sehstörungen

Mit Sehstörungen verbundene Erkrankungen einschließlich RPED (retinal pigment epithelial detachment) und RVO (retinal vein occlusion) können unter Trametinib auftreten, in einigen Fällen mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Monaten bis zum Auftreten. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in klinischen Studien mit Trametinib an erwachsenen Patienten berichtet worden. Außerdem wurde in klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, über Uveitis und Iridozyklitis berichtet. Trametinib wird bei Patienten mit RVO in der Vorgeschichte nicht empfohlen. Die Sicherheit von Trametinib bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für einen RVO, einschließlich nicht kontrolliertem Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck, nicht eingestelltem Bluthochdruck, nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder Hyperviskositäts- oder Hyperkoagulabilitätssyndromen in der Vorgeschichte ist nicht bestimmt worden. Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Trametinib-Therapie über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, wird eine umgehende augenärztliche Beurteilung empfohlen. Wenn eine RPED diagnostiziert wird, sollte das Dosismodifikationsschema in der Tabelle 4 befolgt werden. Im Falle einer Uveitis-Diagnose soll die Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Abschnitt 4.4) zu Rate gezogen werden. Bei Patienten, bei denen ein RVO diagnostiziert wurde, muss die Behandlung mit Trametinib dauerhaft abgesetzt werden. Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist im Falle einer RVO- oder RPED-Diagnose keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich. Bei Einnahme

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

### Hautausschlag

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

### Schwere kutane Nebenwirkungen

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

### Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei erwachsenen Patienten unter Trametinib berichtet. In einigen Fällen waren die Patienten in der Lage, Trametinib weiter einzunehmen. In schwereren Fällen waren Hospitalisierung, Unterbrechung oder dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich. Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse erfordern eine geeignete klinische Abklärung und eine Behandlung wie indiziert.

### Pankreatitis

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

### Nierenversagen

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

(definiert als Kreatinin-Wert größer dem 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

### Hepatische Ereignisse

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

### Leberfunktionsstörungen

Da Metabolisierung und biliäre Exkretion die primären Eliminierungswege von Trametinib darstellen, sollte die Gabe von Trametinib bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht erfolgen.

### Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie

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

### Gastrointestinale Störungen

Bei pädiatrischen Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhielten, wurde über Kolitis und Enterokolitis berichtet. Es wurde bei erwachsenen Patienten über Kolitis und gastrointestinale Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet. Trametinib sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für gastrointestinale Perforation, einschließlich einer Vorgeschichte von Divertikulitis, Metastasen im Gastrointestinaltrakt und gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko einer gastrointestinalen Perforation mit sich bringen, mit Vorsicht angewendet werden.

### Sarkoidose

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

### Frauen im gebärfähigen Alter/Fertilität bei Männern

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

### Hämophagozytische Lymphohistiozytose

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

### Sonstige Bestandteile

#### *Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9)*

Spexotras Lösung zum Einnehmen enthält das Cyclodextrin Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9) (100 mg/ml). Cyclodextrine (CDs) sind sonstige Bestandteile, die die Eigenschaften des Wirkstoffs und anderer Arzneimittel beeinflussen können. In präklinischen Studien an Tieren, bei denen CDs intravenös angewendet wurden, wurden renale Toxizität und Ototoxizität beobachtet. Sicherheitsaspekte der CDs wurden während der Entwicklung und der Sicherheitsbeurteilung des Arzneimittels geprüft. Es liegen unzureichende Sicherheitsinformationen zu den Auswirkungen von CDs bei Kindern < 2 Jahren vor.

#### *Methyl(4-hydroxybenzoat)*

Dieses Arzneimittel enthält Methyl(4-hydroxybenzoat), das allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann.

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält 1,98 mg Natrium pro ml Spexotras Lösung zum Einnehmen, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g bei Einnahme der Trametinib-Tageshöchstdosis von 2 mg (40 ml).

#### *Kalium*

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

**Nebenwirkungen** (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von  $\geq 20\%$  berichtet): Pyrexie (65 %), Hautausschlag (47 %), Kopfschmerzen (40 %), Erbrechen (38 %), Fatigue (35 %), Hauttrockenheit (34 %), Diarrhoe (31 %), Blutung (30 %), Übelkeit (26 %), akneiforme Dermatitis (26 %), Neutropenie (25 %), Abdominalschmerz (23 %) und Husten (22 %). Bei den am häufigsten berichteten schwerwiegenden (Grad 3/4) Nebenwirkungen handelte es sich um: Neutropenie (15 %), Pyrexie (9 %), erhöhte Transaminasen (6 %) und Gewichtszunahme (5 %). Langzeitdaten zu Wachstum und Skelettreifung bei pädiatrischen Patienten sind derzeit begrenzt (siehe Abschnitt 5.3). Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten stimmte weitgehend mit dem Sicherheitsprofil überein, das zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bisher nur bei erwachsenen Patienten berichtet, die mit Trametinib-Tabletten und Dabrafenib-Kapseln behandelt wurden: kutanes Plattenepithelkarzinom, seborrhoische Keratose, Lymphödem, Mundtrockenheit, aktinische Keratose, Lichtempfindlichkeit, Nierenversagen (häufig), Melanom, Akrochordon, Sarkoidose, Chorioretinopathie, Pneumonitis, akutes Nierenversagen, Nephritis, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenkrankheit, Rhabdomyolyse (gelegentlich), gastrointestinale Perforation, hämophagozytische Lymphohistiozytose (selten), Myokarditis, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Häufigkeit nicht bekannt).

Die Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde in einem gepoolten Sicherheitsset von 171 pädiatrischen Patienten in zwei Studien bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. Bei Studienaufnahme waren vier (2,3 %) Patienten 1 bis < 2 Jahre alt, 39 (22,8 %) Patienten waren 2 bis < 6 Jahre alt, 54 (31,6 %) Patienten waren 6 bis < 12 Jahre alt und 74 (43,3 %) Patienten waren 12 bis < 18 Jahre alt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 80 Wochen. Die in der integrierten pädiatrischen Sicherheitspopulation beobachteten Nebenwirkungen (Tabelle 3-21) sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet und gemäß der folgenden Konvention nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen, über die in der integrierten pädiatrischen Sicherheitspopulation unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib berichtet wurde (n = 171)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Paronychie
Häufig	Harnwegsinfektion, Zellulitis, Nasopharyngitis* <sup>1</sup>

<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig	Hautpapillom
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig	Neutropenie* <sup>2</sup> , Anämie, Leukopenie*
Häufig	Thrombozytopenie*
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Häufig	Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Dehydratation, verminderter Appetit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel* <sup>3</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Verschwommenes Sehen, Sehstörung, Uveitis* <sup>4</sup>
Gelegentlich	Netzhautablösung, periorbitales Ödem
<b>Herzkrankungen</b>	
Häufig	Verringerte Auswurfraction, Bradykardie*
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Blutung* <sup>5</sup>
Häufig	Hypertonie, Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Husten*
Häufig	Atemnot
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Bauchschmerzen*, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Häufig	Pankreatitis, Stomatitis
Gelegentlich	Kolitis*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Sehr häufig	Akneiforme Dermatitis* <sup>6</sup> , trockene Haut* <sup>7</sup> , Juckreiz, Hautausschlag* <sup>8</sup> , Erythem
Häufig	Generalisierte exfoliative Dermatitis* <sup>9</sup> , Haarausfall, palmar-plantares Erythrodyasäthesie-Syndrom, Follikulitis, Hautläsion, Pannikulitis, Hyperkeratose
Gelegentlich	Hautfissuren, nächtliches Schwitzen, Hyperhidrose
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität
Häufig	Myalgie*, Muskelkrämpfe* <sup>10</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Pyrexie*, Fatigue* <sup>11</sup> , Gewichtszunahme
Häufig	Schleimhautentzündung, Gesichtsoedem*, Schüttelfrost, peripheres Ödem, grippeartige Erkrankung

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

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Gewichtszunahme

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

#### Blutung

Hämorrhagische Ereignisse wurden bei 30 % der pädiatrischen Patienten beobachtet, wobei bei 1,2 % der Patienten Ereignisse vom Grad 3 auftraten. Das häufigste hämorrhagische Ereignis (Epistaxis) wurde bei 18 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines hämorrhagischen Ereignisses bei pädiatrischen Patienten lag bei 2,4 Monaten. Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse

und Blutungen mit tödlichem Ausgang, sind bei erwachsenen Patienten nach Einnahme von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib aufgetreten. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn eine Blutung auftritt, sollten die Patienten wie klinisch angezeigt behandelt werden.

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

Über eine Verringerung der LVEF wurde bei 5,3 % der pädiatrischen Patienten berichtet; Ereignisse des Grads 3 traten bei < 1 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der LVEF lag bei ungefähr einem Monat. In klinischen Studien bei erwachsenen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF zwischen 2 und 5 Monate. Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in die klinischen Studien mit Trametinib eingeschlossen. Trametinib in Kombination mit Dabrafenib sollte Patienten mit Umständen, die zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führen können, mit Vorsicht gegeben werden.

#### Pyrexie

In klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib wurde über Fieber berichtet. Die Häufigkeit und Schwere des Fiebers waren jedoch unter der Kombinationstherapie erhöht. Über Fieber wurde bei 65 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignisse vom Grad 3 bei 8,8 % der Patienten auftraten. Siehe Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

#### Hepatische Ereignisse

Über hepatische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib berichtet. In der pädiatrischen Sicherheitspopulation waren ALT- und AST-Erhöhung sehr häufig, d. h. es wurde bei 12,3 % bzw. 15,2 % der Patienten darüber berichtet. Von den hepatischen Nebenwirkungen waren ALT- und AST-Erhöhungen die häufigsten Ereignisse bei erwachsenen Patienten; die Mehrzahl davon war entweder vom Grad 1 oder 2. Unter der Trametinib-Monotherapie traten mehr als 90 % dieser hepatischen Ereignisse innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf. Hepatische Ereignisse wurden in klinischen Studien durch Kontrollen alle vier Wochen erfasst. Es wird empfohlen, bei Patienten, die Trametinib erhalten, die Leberfunktion alle 4 Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden.

#### Blutdruckveränderungen

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

3,5 % der pädiatrischen Patienten beobachtet, wobei Ereignisse vom Grad  $\geq 3$  bei 2,3 % der Patienten auftraten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypotonie bei pädiatrischen Patienten lag bei 1,5 Monaten. Die Blutdruckwerte sollten zu Beginn der Behandlung und während der Behandlung gemessen werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Bluthochdrucks mittels Standardtherapie.

#### Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Patienten können unter der Behandlung mit Trametinib eine ILK oder Pneumonitis entwickeln. Die Behandlung mit Trametinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen, ausgesetzt werden. Trametinib muss bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILK oder Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden.

#### Sehstörungen

Bei pädiatrischen Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, wurde über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis (1,8 %) und Iridozyklitis (1,2 %) berichtet. Eine Uveitis des Grads 3 trat bei  $< 1$  % der pädiatrischen Patienten auf. Eine Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) wurde bei  $< 1$  % der pädiatrischen Patienten beobachtet. Mit Sehstörungen, einschließlich RPED und RVO verbundene Erkrankungen sind unter Trametinib auch bei erwachsenen Patienten beobachtet worden. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in den klinischen Studien bei Erwachsenen mit Trametinib berichtet worden.

#### Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 47 % der pädiatrischen Patienten in Trametinib/Dabrafenib Kombinationsstudien in der integrierten Sicherheitspopulation beobachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.

#### Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei erwachsenen Patienten unter Trametinib berichtet. Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse erfordern eine geeignete klinische Abklärung und eine Behandlung wie indiziert.

#### Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei 1,2 % der pädiatrischen Patienten berichtet, bei  $< 1$  % der Patienten mit einem Schweregrad 3. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme

der Behandlung nach einer Episode von Pankreatitis sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

### Nierenversagen

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Trametinib

Da Trametinib vorwiegend durch Deacetylierung mittels hydrolytischer Enzyme (z. B. Carboxylesterasen) verstoffwechselt wird, ist es unwahrscheinlich, dass seine Pharmakokinetik durch andere Arzneimittel über metabolische Wechselwirkungen beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2). Arzneimittelwechselwirkungen über diese hydrolytischen Enzyme können jedoch nicht ausgeschlossen werden und könnten die Trametinib-Exposition beeinflussen. Trametinib ist ein Substrat des Efflux-Transportsystems P-gp *in vitro*. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine starke P-gp-Hemmung in der Leber zu erhöhten Trametinib-Konzentrationen führen kann, ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Trametinib mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von P-gp sind (z. B. Verapamil, Ciclosporin, Ritonavir, Chinidin, Itraconazol) Vorsicht geboten.

### Wirkungen von Trametinib auf andere Arzneimittel

Basierend auf In-vitro- und In-vivo-Daten ist es unwahrscheinlich, dass Trametinib die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel über eine Wechselwirkung mit CYP-Enzymen oder Transportsystemen beeinflusst. Trametinib kann eine vorübergehende Inhibition von BCRP-Substraten (z. B. Pitavastatin) im Darm zur Folge haben, die durch eine versetzte Gabe (2 Stunden Abstand) dieser Arzneimittel und Trametinib minimiert werden kann. Basierend auf klinischen Daten ist kein Wirksamkeitsverlust hormoneller Kontrazeptiva zu erwarten, wenn sie gleichzeitig mit Trametinib angewendet werden. Bei Einnahme zusammen mit Dabrafenib können hormonelle Kontrazeptiva jedoch weniger wirksam sein.

Wirkung des sonstigen Bestandteils Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9) auf andere Arzneimittel mit geringer Bioverfügbarkeit und geringer therapeutischer Breite

Trametinib Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg/ml Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2-6,9), welches potenziell die Löslichkeit und Bioverfügbarkeit anderer oral verabreichter Arzneimittel beeinflusst. Bei Anwendung der Trametinib Lösung zum Einnehmen mit oralen Arzneimitteln mit geringer Bioverfügbarkeit und geringer therapeutischer Breite (z. B. Imipramin, Desipramin) ist Vorsicht geboten.

**Weitere Anforderungen**

***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Trametinib und für 16 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Einnahme zusammen mit Dabrafenib kann sich die Wirksamkeit von oralen oder systemischen hormonellen Kontrazeptiva verringern, daher sollte während einer Therapie mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib eine andere zuverlässige Verhütungsmethode, wie eine Barrieremethode, angewendet werden. Weitere Informationen sind der Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu entnehmen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Trametinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Trametinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Falls Trametinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin unter der Behandlung mit Trametinib schwanger wird, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen mit Trametinib vor. An Tieren wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt, es wurden jedoch Wirkungen auf die weiblichen

Reproduktionsorgane beobachtet. Trametinib kann die Fertilität beim Menschen beeinträchtigen.

#### Männliche Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib einnehmen

Bei Tieren, denen Dabrafenib gegeben wurde, wurden Wirkungen auf die Spermatogenese beobachtet. Männliche Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer beeinträchtigten Spermatogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden. Weitere Informationen sind der Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu entnehmen.

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

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

#### ***Überdosierung***

Bei pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhielten, wurden keine akuten Symptome einer Überdosierung berichtet. Eine dauerhafte Überdosierung von Trametinib kann eine Zunahme von Hautausschlag, Abnahme der LVEF oder retinale Anomalien zur Folge haben. Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung. Bei Überdosierung sollte der Patient eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten, falls erforderlich unter entsprechender Überwachung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Spexotras ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [3]. Die Behandlung mit Dabrafenib sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden [2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Es liegt kein Anhang IV vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in Tabelle 3-22 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind entsprechend den Vorgaben dem CHMP Assessment Report entnommen [4]. Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechende Zitate eingefügt.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken von Trametinib</b>		
Okuläre Ereignisse (z. B. retinaler Venenverschluss, Ablösung des retinalen Pigmentepithels)	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine weiteren Maßnahmen
Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine weiteren Maßnahmen

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hepatische Ereignisse (z. B. Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, Anstieg der Alanin-Aminotransferase)	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine weiteren Maßnahmen
Gastrointestinale Erkrankungen (Diarrhoe, Kolitis und gastrointestinale Perforation)	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.3	Keine weiteren Maßnahmen
<b>Wichtige potenzielle Risiken von Trametinib</b>		
Verminderte weibliche Fertilität	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.6	Keine weiteren Maßnahmen
Entwicklungstoxizität	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 5.3	Keine weiteren Maßnahmen
Langzeit-Sicherheit in Patienten <18 Jahre (einschließlich potenzieller unerwünschter Effekte auf die Skelettreifung und die sexuelle Reifung)	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2	Studie zur Langzeitsicherheit nach Zulassung (CDRB436G2401; EudraCT 2018-004459-19) Titel: An open label, multi-center roll-over study to assess long-term effect in pediatric patients treated with Tafinlar (dabrafenib) and/or Mekinist (trametinib)
Schwangerschaft und Risiko beim Stillen	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.6	Keine weiteren Maßnahmen
<b>Wichtige potenzielle Risiken nur im Zusammenhang mit der Dabrafenib + Trametinib Kombinationstherapie</b>		
Lungenembolie, tiefe Venenthrombose	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine weiteren Maßnahmen
<b>Fehlende Informationen zu Trametinib</b>		
Anwendung bei Patienten mit verringerter kardialer Funktion oder symptomatischer Herzinsuffizienz der -Klassen II, III, or IV (NYHA functional classification system)	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine weiteren Maßnahmen
Sicherheit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2	Keine weiteren Maßnahmen
Sicherheit bei Patienten mit aktuellem, akutem Koronarsyndrom (innerhalb der letzten Monate) einschl. instabiler Angina pectoris, koronarer Angioplastie, Stents oder Herzrhythmusstörungen (außer Sinusarrhythmie) und behandlungsresistenter Hypertonie (Blutdruck > 140 mm Hg systolisch und/oder > 90 mm Hg diastolisch, der nicht mittels blutdrucksenkender Therapie kontrolliert werden kann)	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine weiteren Maßnahmen

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Informationen zur Anwendung von Trametinib wurden der Fachinformation für Spexotras entnommen [2]. Zusätzliche Angaben entstammen dem CHMP Assessment Report für Spexotras [4], sowie dem EU Risk Management Plan für Spexotras [5].

Die Informationen zur Anwendung von Dabrafenib wurden der Fachinformation für Finlee entnommen [1]. Zusätzliche Angaben entstammen dem CHMP Assessment Report für Finlee [6], sowie dem EU Risk Management Plan für Finlee [7].

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Novartis Pharma. Fachinformation Finlee® 10 mg. Stand: November 2023.

2. Novartis Pharma. Fachinformation Spexotras® 0,05 mg/ml. Stand: Januar 2024.
3. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 5.1.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Spexotras - trametinib", an orphan medicinal product for human use. 2024. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240105161259/dec\\_161259\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240105161259/dec_161259_en.pdf) (abgerufen am: 08.02.2024).
4. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report - Spexotras. Procedure No.: EMEA/H/C/005885/0000. 2023 Nov 9.
5. Novartis Pharma GmbH. EU Safety Risk Management Plan, Trametinib TMT212, Version 19.2; Date of final sign off: 04-Jul-2023
6. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report - Finlee. Procedure No.: EMEA/H/C/005885/0000. 2023 Sep 14.
7. Novartis Pharma GmbH. EU Safety Risk Management Plan, Dabrafenib DRB436, Version 11.1; Date of final sign off: 13-Mar-2023

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

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

		der Behandlung überwacht werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Blutdrucks mittels Standardtherapie. [2]: Seite 4, Abschnitt 4.4 [1]: Seite 4, Abschnitt 4.4	
--	--	--	--

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

Stand der Information: November 2023 (Fachinformation Finlee<sup>®</sup>), bzw. Januar 2024 (Fachinformation Spexotras<sup>®</sup>) [1, 2].

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

Nicht zutreffend.

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: April 2024

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

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

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

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend*

*nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

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