

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

*Trametinib (Spexotras<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

**Modul 4 A – Anhang 4-H**

*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*

**Darstellung der Studie  
CTMT212X2101 (Part C + D,  
Patienten mit BRAF-V600-  
Mutation-positivem Gliom)**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Studiendesign und Studienpopulationen .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Ergebnisse.....</b>	<b>14</b>
2.1. Gesamtüberleben.....	14
2.2. Tumoransprechen.....	14
2.3. Progressionsfreies Überleben.....	19
2.4. Verträglichkeit .....	21
<b>3. Zusammenfassung .....</b>	<b>28</b>
<b>4. Referenzliste .....</b>	<b>29</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie CTMT212X2101 .....	6
Tabelle 2: Studienindikation und Intervention in Part C/D der Studie CTMT212X2101 .....	10
Tabelle 3: Patientendisposition und Behandlungsdauer für die Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom).....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom).....	12
Tabelle 5: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ .....	14
Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D) – Gesamtansprechrates und klinische Nutzenrate.....	16
Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D) – Dauer des Ansprechens .....	18
Tabelle 8: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ .....	19
Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D) .....	20
Tabelle 10: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ .....	21
Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom) – Gesamtraten von UE .....	23
Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom) – UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT.....	23
Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom) – Abbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT .....	26
Tabelle 14: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom) – UE von besonderem Interesse (AESI).....	26

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus der Studie CTMT212X2101 (Patienten mit BRAF-Mutation-positivem Gliom, Part C/D; Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; RANO, 2017)..... 21

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CBR	Clinical benefit rate (klinische Nutzenrate)
CR	Complete response (vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HGG	High-grade glioma (hochgradig malignes Gliom)
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LGG	Low-grade glioma (niedriggradig malignes Gliom)
LZH	Langerhans-Zell-Histiozytose
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
MRT	Magnetresonanztomographie
n.b.	Nicht berechenbar
n.e.	Nicht erreicht
NF1	Neurofibromatose Typ 1
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial response (partiellies Ansprechen)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RP2D	Recommended phase II dose (empfohlene Phase-II-Dosis)
SD	Standardabweichung

SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZNS	Zentralnervensystem

## 1. Studiendesign und Studienpopulationen

Das Studiendesign sowie die Interventionen der Studie CTMT212X2101 sind in der nachfolgenden Tabelle 1 charakterisiert [1-4].

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie CTMT212X2101

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Studiendesign</b>	<p>Offene Phase-I/II-Studie zur Evaluation von Sicherheit, Pharmakokinetik und klinischer Aktivität von Trametinib bzw. Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren in 4 Teilen:</p> <p><b>Part A:</b> Dosisfindung von Trametinib bei Patienten mit soliden Tumoren und vermuteter Aktivierung des MAPK-Signalwegs.</p> <p><b>Part B:</b> Evaluation von Sicherheit, Pharmakokinetik und klinischer Aktivität von Trametinib bei Patienten mit Neuroblastom, BRAF-Fusion-positivem LGG, NF1-assoziiertem plexiformem Neurofibrom bzw. BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren.</p> <p><b>Part C:</b> Dosisfindung für Dabrafenib + Trametinib bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren.</p> <p><b>Part D:</b> Evaluation von Sicherheit, Verträglichkeit und klinischer Aktivität von Dabrafenib + Trametinib bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv nach bzw. Refraktärität gegenüber allen potenziell kurativen Standardbehandlungen bzw. Tumorerkrankung, für die keine potenziell kurative Therapie bekannt ist</li> <li>• Karnofsky/Lansky Performance Status <math>\geq 50</math> %</li> <li>• Erholung von vorangegangenen antineoplastischen Therapien</li> <li>• Adäquate Organfunktion, Blutdruck-Kontrolle und Knochenmarksfunktion</li> </ul> <p><u>Speziell für Part A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 1</math> Monat bis <math>&lt; 18</math> Jahre</li> <li>• Histologisch bestätigter solider Tumor (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rhabdomyosarkom und andere Weichteilsarkome, Ewing-Sarkom, Osteosarkom, Neuroblastom, Wilms-Tumor, Lebertumor, Keimzelltumor, primärer Hirntumor, NF1-assoziiertes plexiformes Neurofibrom, LZH)</li> </ul> <p><u>Speziell für Part B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 1</math> Monat bis <math>&lt; 18</math> Jahre</li> <li>• B1: Neuroblastom</li> <li>• B2: BRAF-Fusion-positives LGG</li> <li>• B3: NF1-assoziiertes plexiformes Neurofibrom</li> <li>• B4: BRAF-V600-Mutation-positiver Tumor; Alter <math>\geq 12</math> Monate bis <math>&lt; 18</math> Jahre</li> </ul> <p><u>Speziell für Part C:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 12</math> Monate bis <math>&lt; 18</math> Jahre</li> <li>• BRAF-V600-Mutation-positiver Tumor</li> </ul>

	<p><u>Speziell für Part D:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 12 Monate bis &lt; 18 Jahre</li> <li>• Rezidivierendes bzw. refraktäres BRAF-V600-Mutation-positives LGG oder BRAF-V600-Mutation-positives LZH</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit einem Medikament, das sich noch in der klinischen Prüfung befindet, innerhalb der letzten 30 Tage</li> <li>• Bekannte allergische Reaktion gegenüber Medikamenten, die chemisch mit der Studienmedikation oder einem der Trägerstoffe verwandt sind</li> <li>• Behandlung für einen NF1-assoziierten Tumor der Sehbahn</li> <li>• Behandlung mit Medikamenten für eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion</li> <li>• Symptomatische/unbehandelte leptomeningeale Metastasen, Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression (Ausnahme: primärer ZNS-Tumor oder NF1-assoziiertes plexiformes Neurofibrom)</li> <li>• Derzeitige Leber- oder Gallenerkrankung</li> <li>• Vorgeschichte einer anderen malignen Krebserkrankung oder einer zerebralen Gefäßanomalie im Zusammenhang mit NF1</li> <li>• Vorgeschichte oder derzeitige Anzeichen eines Netzhautvenenverschlusses oder eines kardiovaskulären Risikos</li> <li>• Vorgeschichte einer Lebervenenverschlusskrankheit (innerhalb von 3 Monaten), Heparin-induzierten Thrombozytopenie, interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis</li> <li>• Vorgeschichte einer HBV- bzw. HCV-Infektion</li> </ul> <p><u>Speziell für Part B-D:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Behandlung mit einem BRAF-, MEK- oder ERK-Inhibitor (für Part B4, Part C und Part D vorherige Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor erlaubt, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes von der Therapie profitierte)</li> </ul>
<p><b>Studienindikation und Zahl der Patienten</b></p>	<p><b>Part A (N = 50):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRAF-Mutation-positives LGG (n = 3)</li> <li>• BRAF-Fusion-positives LGG (n = 15)</li> <li>• Gliom, BRAF-Wildtyp oder unbekannt (n = 10)</li> <li>• NF1-assoziiertes plexiformes Neurofibrom (n = 21)</li> <li>• Neuroblastom (n = 1)</li> </ul> <p><b>Part B (N = 41):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRAF-Mutation-positives LGG (n = 10)</li> <li>• BRAF-Fusion-positives LGG (n = 10)</li> <li>• NF1-assoziiertes plexiformes Neurofibrom (n = 10)</li> <li>• Neuroblastom (n = 11)</li> </ul> <p><b>Part C (N = 18):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRAF-Mutation-positives LGG (n = 14)</li> <li>• BRAF-Mutation-positives HGG (n = 2)</li> <li>• BRAF-Mutation-positives LZH (n = 2)</li> </ul>



	<p><b>Part D (N = 30):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRAF-Mutation-positives LGG (n = 20)</li> <li>• BRAF-Mutation-positiver LZH (n = 10)</li> </ul>
<b>Interventionen</b>	<p>Trametinib (als Tablette oder Lösung) jeweils einmal täglich zur oralen Einnahme Dabrafenib (als Kapsel oder dispergierbare Tablette) jeweils zweimal täglich zur oralen Einnahme</p> <p>Dosierung jeweils alters- und gewichtsadaptiert in Abhängigkeit von der im jeweiligen Studienteil vorgegebenen Dosis:</p> <p><b>Part A:</b> Trametinib-Monotherapie, Dosisescalationsphase in den folgenden Dosierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,0125 mg /kg/Tag</li> <li>• 0,025 mg/kg/Tag</li> <li>• 0,032 mg/kg/Tag</li> <li>• 0,04 mg/kg/Tag</li> </ul> <p><b>Part B:</b> Trametinib-Monotherapie, krankheitsspezifische Expansionsphase in den folgenden Dosierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,032 mg/kg/Tag für Patienten &lt; 6 Jahre</li> <li>• 0,025 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 6 Jahre</li> </ul> <p><b>Part C:</b> Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie, Dosisescalationsphase in den folgenden Dosierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trametinib: 0,025 mg/kg/Tag Dabrafenib: 50 % RP2D<sup>a</sup></li> <li>• Trametinib: 0,025 mg/kg/Tag Dabrafenib: 100 % RP2D<sup>a</sup></li> <li>• Trametinib: 0,032 mg/kg/Tag Dabrafenib: 100 % RP2D<sup>a</sup></li> </ul> <p><b>Part D:</b> Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie, krankheitsspezifische Expansionsphase in den folgenden Dosierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trametinib: 0,032 mg/kg/Tag für Patienten &lt; 6 Jahre 0,025 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 6 Jahre</li> <li>• Dabrafenib: 5,25 mg/kg/Tag für Patienten &lt; 12 Jahre 4,5 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 12 Jahre</li> </ul>
<b>Zeitlicher Ablauf</b>	<p><u>Screening</u> Tag -14 bis -1</p> <p><u>Behandlungsphase</u> Behandlung bis zur Tumorprogression, dem Mangel eines klinischen Nutzens, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, dem Tod des Patienten, dem Rückzug der</p>

	<p>Einwilligungserklärung, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p><u>Studienende und Rollover-Studie</u></p> <p>Die Studie wurde als beendet angesehen, nachdem der letzte eingeschlossene Patient für mindestens 6 Monate in der Studie beobachtet worden war bzw. die Studie vorzeitig beendet hatte. Zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie wurde Patienten, die noch von der Behandlung mit der Studienmedikation profitierten, die Teilnahme an einer Rollover-Studie (Studie CDRB436G2401) zur weiteren Behandlung mit Dabrafenib und/oder Trametinib und Langzeitnachbeobachtung angeboten</p>
<p><b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b></p>	<p><u>Ort</u></p> <p>16 Zentren in 5 Ländern (Australien, Frankreich, Kanada, UK, USA)</p> <p><u>Zeitraum:</u></p> <p>Einschluss des ersten Patienten: 15. Januar 2015 Beendigung der Studie durch den letzten Patienten: 29. Dezember 2020<sup>b</sup></p>
<p><b>Primärer Endpunkt und sekundäre Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b></p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der sicheren und tolerierbaren Dosis von Trametinib für die chronische Behandlung von pädiatrischen Patienten, mit der eine vergleichbare Exposition wie mit der für Erwachsene empfohlenen Dosis erreicht wird</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik von Trametinib</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von Trametinib</li> <li>• Einleitende Bewertung der Anti-Tumor-Aktivität von Trametinib</li> <li>• Evaluation des Effekts von Alter und Gewicht auf die Pharmakokinetik von Trametinib</li> <li>• Pharmakokinetik von Trametinib und Dabrafenib bei Verabreichung als Kombinationstherapie</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit von Trametinib und Dabrafenib bei Verabreichung als Kombinationstherapie</li> <li>• Bestimmung der sicheren und tolerierbaren Dosis von Dabrafenib bei Verabreichung in Kombination mit Trametinib für die chronische Behandlung von pädiatrischen Patienten, mit der eine vergleichbare Exposition wie mit der für Erwachsene empfohlenen Dosis erreicht wird</li> <li>• Einleitende Bewertung der Anti-Tumor-Aktivität von Trametinib und Dabrafenib bei Verabreichung als Kombinationstherapie</li> <li>• Fragebogen zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib</li> </ul>
<p><sup>a</sup> Empfohlene Phase-II-Dosis (RP2D) für Dabrafenib: 5,25 mg/kg/Tag für Patienten &lt; 12 Jahre; 4,5 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 12 Jahre</p> <p><sup>b</sup> entspricht dem Zeitpunkt des Datenschnitts für die im Folgenden dargestellten Ergebnisse</p> <p>Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ERK, extracellular signal-regulated kinase; HBV, Hepatitis-B-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma; LZH, Langerhans-Zell-Histiozytose; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MEK, mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase; NF1, Neurofibromatose Typ 1; RP2D, recommended phase II dose; ZNS, Zentralnervensystem</p>	

In der Studie CTMT212X2101 wurden Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Aktivität von Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren untersucht. Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom wurden in Part C (16 Patienten) und Part D (20 Patienten) eingeschlossen (Tabelle 2).

Bis auf 2 Patienten, die ein HGG aufwiesen, lag bei allen Patienten ein LGG vor. Alle Patienten aus Part D der Studie erhielten Dabrafenib + Trametinib in der zulassungskonformen Dosierung basierend auf der empfohlenen Phase-II-Dosis (recommended phase II dose, RP2D). In Part C der Studie, dem Dosisescalationsteil für die Kombinationstherapie, traf dies nur auf 11 der 16 Gliom-Patienten zu. Insgesamt umfassen Part C und D der Studie somit 36 Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom, von denen 31 Patienten Dabrafenib und Trametinib in der zulassungskonformen RP2D erhielten.

Tabelle 2: Studienindikation und Intervention in Part C/D der Studie CTMT212X2101

	Part C (N = 18)			Part D, LGG (N = 20)	Part C+D
	Trametinib: 0,025 mg/kg/Tag Dabrafenib: 50 % RP2D <sup>a</sup> (N = 3)	Trametinib: 0,025 mg/kg/Tag Dabrafenib: 100 % RP2D <sup>a</sup> (N = 9)	Trametinib: 0,032 mg/kg/Tag Dabrafenib: 100 % RP2D <sup>a</sup> (N = 6)		
Indikation	LGG: n = 2 HGG: n = 1	LGG: n = 8 HGG: n = 1	LGG: n = 4 LZH: n = 2	LGG: n = 20	
Patienten mit BRAF-V600- Mutation-positivem Gliom	n = 3	n = 9	n = 4	n = 20	n = 36 (34 LGG-Patienten)
Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom und RP2D für Dabrafenib <sup>a</sup> und Trametinib <sup>b</sup>	-	n = 7 (6 LGG-Patienten)	n = 4	n = 20	n = 31 (30 LGG-Patienten)
<sup>a</sup> RP2D für Dabrafenib: 5,25 mg/kg/Tag für Patienten < 12 Jahre; 4,5 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 12 Jahre <sup>b</sup> RP2D für Trametinib: 0,032 mg/kg/Tag für Patienten < 6 Jahre; 0,025 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 6 Jahre Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma; LZH, Langerhans-Zell-Histiozytose; RP2D, recommended phase II dose					

Im Folgenden werden die Ergebnisse für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom (N = 36) sowie – soweit verfügbar – für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom und RP2D für Dabrafenib und Trametinib (N = 31) dargestellt. Die Studie wurde protokollgemäß am 29. Dezember 2020 beendet. Das Datum entspricht dem Datenschnitt für die im Folgenden dargestellten Ergebnisse.

Patientendisposition und Behandlungsdauer für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom sind in Tabelle 3 dargestellt. Die mediane Behandlungsdauer mit Dabrafenib bzw. Trametinib lag bei 105,9 Wochen bzw. 104,3 Wochen (jeweils rund 24 Monate). Zum

Zeitpunkt des Datenschnitts am 29. Dezember 2020 hatten 14 Patienten (38,9 %) die Studie beendet. Häufigste Ursache für den Abbruch der Behandlung waren unerwünschte Ereignisse, die bei 16,7 % der Patienten dokumentiert wurden. Insgesamt 61,1 % der Patienten waren zur weiteren Behandlung mit Dabrafenib und/oder Trametinib sowie Langzeitnachbeobachtung in die Rollover-Studie (Studie CDRB436G2401) übergegangen.

Tabelle 3: Patientendisposition und Behandlungsdauer für die Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom)

	<b>Dabrafenib + Trametinib</b> <b>N = 36</b>
<b>Teilnahme an Studie beendet, n (%)</b>	14 (38,9)
mangelnde Wirksamkeit	1 (2,8)
unerwünschtes Ereignis	6 (16,7)
Rückzug der Einwilligungserklärung	2 (5,6)
Entscheidung des Prüfarztes	2 (5,6)
andere	3 (8,3)
<b>Übergang in Rollover-Studie, n (%)</b>	22 (61,1)
<b>Behandlungsdauer mit Dabrafenib (in Wochen)</b>	
Mittelwert (SD)	105,9 (58,7)
Median	105,9
Spannweite	9,1 – 228,1
<b>Behandlungsdauer mit Trametinib (in Wochen)</b>	
Mittelwert (SD)	103,6 (59,0)
Median	104,3
Spannweite	9,1 – 228,1
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; SD, Standardabweichung	

Eine Übersicht über die Baseline-Charakteristika der Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4. Das mediane Alter der Patienten lag bei 10 Jahren, wobei 22,2 % der Patienten jünger als 6 Jahre und 44,4 % der Patienten 12 Jahre oder älter waren. Mit jeweils 50,0 % war der Anteil der männlichen und weiblichen Patienten identisch, der überwiegende Teil der Patienten (75,0 %) waren Weiße. Alle Patienten hatten einen Karnofsky/Lansky Performance Status von  $\geq 70$  %. Ein LGG wiesen 94,4 % der Patienten auf, bei 5,6 % der Patienten lagen Metastasen vor. Alle Patienten hatten bereits eine vorherige antineoplastische Therapie erhalten. Dabei waren 83,3 % der Patienten operiert worden. Eine systemische Arzneimitteltherapie hatten bereits 91,7 % erhalten, wobei am häufigsten – nämlich bei 86,1 % der Patienten – eine Chemotherapie zum Einsatz gekommen war. Eine Strahlentherapie hatte lediglich 1 Patient (2,8 %) erhalten.

Tabelle 4: Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom)

<b>Charakteristikum</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib N = 36</b>
<b>Demographie</b>	
<b>Alter (in Jahren)</b>	
Mittelwert (SD)	9,8 (4,65)
Median	10,0
Spannweite	1,4 – 17
<b>Alter nach Kategorie, n (%)</b>	
< 6 Jahre	8 (22,2)
6 bis < 12 Jahre	12 (33,3)
≥ 12 Jahre	16 (44,4)
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
weiblich	18 (50,0)
männlich	18 (50,0)
<b>Abstammung, n (%)</b>	
weiß	27 (75,0)
asiatisch	3 (8,3)
afroamerikanisch/afrikanische Abstammung	1 (2,8)
fehlend	5 (13,9)
<b>Gewicht (in kg)</b>	
Mittelwert (SD)	46,36 (26,04)
Median	45,10
Spannweite	12,8 – 116,6
<b>Lansky/Karnofsky Performance Status, n (%)</b>	
100	21 (58,3)
90	11 (30,6)
80	3 (8,3)
70	1 (2,8)
< 70	0 (0)
<b>Krankheitsverlauf</b>	
<b>Diagnose, n (%)</b>	
LGG	34 (94,4)
HGG	2 (5,6)
<b>Zeit seit initialer Diagnose des Primärtumors (in Monaten)</b>	
Mittelwert (SD)	46,7 (32,7)
Median	40,2
Spannweite	3,4 – 123,8

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Charakteristikum</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib N = 36</b>
<b>Zeit zwischen letzter Progression und Beginn der Studienbehandlung (in Monaten)</b>	
N <sup>a</sup>	26
Mittelwert (SD)	4,9 (12,88)
Median	1,6
Spannweite	0,2 – 65,9
<b>Zeit zwischen letztem Rezidiv und Beginn der Studienbehandlung (in Monaten)</b>	
N <sup>a</sup>	5
Mittelwert (SD)	7,9 (11,04)
Median	2,3
Spannweite	1,6 – 27,4
<b>Metastasen, n (%)</b>	
ja	2 (5,6)
nein	34 (94,4)
<b>Vorherige antineoplastische Therapie</b>	
<b>Jegliche antineoplastische Therapie, n (%)</b>	
ja	36 (100)
nein	0 (0)
<b>Operation, n (%)</b>	
ja	30 (83,3)
nein	6 (16,7)
<b>Strahlentherapie, n (%)</b>	
ja	1 (2,8)
nein	35 (97,2)
<b>Jegliche Arzneimitteltherapie, n (%)</b>	
ja	33 (91,7)
nein	3 (8,3)
<b>Art der vorherigen Arzneimitteltherapie, n (%)</b>	
Biologikum	5 (13,9)
Chemotherapie	31 (86,1)
zielgerichtete Therapie mit Small Molecules	4 (11,1)
<sup>a</sup> Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten (Angabe nur für Merkmale, bei denen die Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten von der Gesamtzahl der Patienten abweicht) Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma; SD, Standardabweichung	

## 2. Ergebnisse

### 2.1. Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie CTMT212X2101 nicht als Endpunkt erhoben. Dem Studienbericht ist jedoch zu entnehmen, dass kein Patient aus der Gruppe der Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom im Verlauf der Studie verstarb (siehe Tabelle 3).

### 2.2. Tumoransprechen

Die Operationalisierung des Tumoransprechens ist in der nachfolgenden Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Operationalisierung von „Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
CTMT212 X2101	<p>Der Endpunkt „Tumoransprechen“ umfasst die folgenden Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrage (ORR), definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen (complete response, CR) oder partiellen Ansprechen (partial response, PR) als bestes Ansprechen. Patienten, für die keine Werte zur Bestimmung des Ansprechens vorlagen, wurden als Non-Responder klassifiziert.</li> <li>• Klinische Nutzenrate (CBR), definiert als der Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR bzw. PR oder einer stabilen Erkrankung als bestes Ansprechen. Patienten, für die keine Werte zur Bestimmung des Ansprechens vorlagen, wurden als Non-Responder klassifiziert.</li> <li>• Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen Therapie zensiert.</li> </ul> <p>Das Tumoransprechen wurde standardisiert anhand der RANO-Kriterien durch den Prüfartz sowie durch zentrales unabhängiges Review bestimmt. Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben radiografischer Evidenz auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden. Die Beurteilung erfolgte zunächst auf Basis der RANO-Kriterien aus dem Jahr 2010 [5]. Im Verlauf der Studie wurden die RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 publiziert [6] und jeweils eine zusätzliche Auswertung durch zentrales unabhängiges Review basierend auf den RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 ergänzt.</p> <p>Tumorevaluationen mittels MRT (bzw. bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT auch mittel CT) erfolgten beim Screening, zu Woche 9, Woche 17 und Woche 25 sowie danach alle 12 Wochen bis zur finalen Visite. Das Vorliegen einer CR bzw. PR musste durch eine zweite Erhebung zwischen 4 und 8 Wochen nach der ersten Dokumentation der CR/PR bestätigt werden.</p> <p>Die Auswertung erfolgte für die folgenden Patientenpopulationen aus Part C/D der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom</li> <li>• Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom und RP2D für Dabrafenib<sup>a</sup> und Trametinib<sup>b</sup></li> </ul>
	<p><sup>a</sup> RP2D für Dabrafenib: 5,25 mg/kg/Tag für Patienten &lt; 12 Jahre; 4,5 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 12 Jahre</p> <p><sup>b</sup> RP2D für Trametinib: 0,032 mg/kg/Tag für Patienten &lt; 6 Jahre; 0,025 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 6 Jahre</p>

Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie; ORR, overall response rate; PR, partial response; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; RP2D, recommended phase II dose
---

Die Erhebung der Parameter des Tumoransprechens erfolgte in der Studie CTMT212X2101 basierend auf den RANO-Kriterien. Diese berücksichtigen neben radiografischer Evidenz auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden. Die Tumorbewertung wurde in der Studie CTMT212X2101 zunächst mittels RANO-Kriterien aus dem Jahr 2010 [5] durch den Prüfarzt durchgeführt. Mit der Publikation der aktuellen Version der RANO-Kriterien im Jahr 2017 [6] wurde eine zusätzliche retrospektive Auswertung durch zentrales unabhängiges Review basierend auf den RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 implementiert, auf der auch die primäre Auswertung des Tumoransprechens in der randomisierten Zulassungsstudie CDRB436G2201 beruht.

Die Ergebnisse zum Tumoransprechen sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom lag die Gesamtansprechrates bei Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review basierend auf den RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 bei 25,0 % [12,1; 42,2], die klinische Nutzenrate betrug 88,9 % [73,9; 96,9]. Die Auswertung der Dauer des Ansprechens in Tabelle 7 belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. Lediglich 2 Patienten verloren ihr Ansprechen im Verlauf der Nachbeobachtung wieder. Nach Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review (RANO 2017) lag die Wahrscheinlichkeit, ein erreichtes Ansprechen für mindestens 24 Monate beizubehalten, bei 80 %. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 33,6 Monate [11,2; n.b.].

Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom und RP2D für Dabrafenib und Trametinib ergab sich ein ähnliches Bild mit hohen und dauerhaft stabilen Ansprechrates. Bei Bewertung durch zentrales unabhängiges Review basierend auf den RANO-Kriterien 2017 lag die Gesamtansprechrates bei 25,8 % [11,9; 44,6] und die klinischen Nutzenrate bei 87,1% [70,2; 96,4]. Die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens für mindestens 24 Monate betrug 80 %, die mediane Dauer des Ansprechens konnte aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse nicht geschätzt werden.



Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D) – Gesamtansprechrates und klinische Nutzenrate

Population Operationalisierung	Dabrafenib + Trametinib								
	Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review (RANO, 2017) <sup>a</sup>			Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review (RANO, 2010) <sup>b</sup>			Beurteilung durch den Prüfarzt (RANO, 2010) <sup>b</sup>		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>
<b>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom</b>									
<b>Bestes Ansprechen</b>	36			36			36		
Vollständiges Ansprechen (CR)	0 (0)			1 (2,8)			3 (8,3)		
Partielles Ansprechen (PR)	9 (25,0)			6 (16,7)			16 (44,4)		
Stabile Erkrankung	23 (63,9)			25 (69,4)			15 (41,7)		
Krankheitsprogression	3 (8,3)			3 (8,3)			1 (2,8)		
Unbekannt	1 (2,8)			1 (2,8)			1 (2,8)		
<b>Gesamtansprechrates (ORR)</b>	9 (25,0) [12,1; 42,2]			7 (19,4) [8,2; 36,0]			19 (52,8) [35,5; 69,6]		
<b>Klinische Nutzenrate (CBR)</b>	32 (88,9) [73,9; 96,9]			32 (88,9) [73,9; 96,9]			34 (94,4) [81,3; 99,3]		
<b>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom und RP2D für Dabrafenib<sup>d</sup> und Trametinib<sup>e</sup></b>									
<b>Bestes Ansprechen</b>	31			31			31		
Vollständiges Ansprechen (CR)	0 (0)			1 (3,2)			3 (9,7)		
Partielles Ansprechen (PR)	8 (25,8)			5 (16,1)			14 (45,2)		
Stabile Erkrankung	19 (61,3)			21 (67,7)			12 (38,7)		
Krankheitsprogression	3 (9,7)			3 (9,7)			1 (3,2)		
Unbekannt	1 (3,2)			1 (3,2)			1 (3,2)		
<b>Gesamtansprechrates (ORR)</b>	8 (25,8) [11,9; 44,6]			6 (19,4) [7,5; 37,5]			17 (54,8) [36,0; 72,7]		
<b>Klinische Nutzenrate (CBR)</b>	27 (87,1) [70,2; 96,4]			27 (87,1) [70,2; 96,4]			29 (93,5) [78,6; 99,2]		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Population Operationalisierung	Dabrafenib + Trametinib								
	Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review (RANO, 2017) <sup>a</sup>			Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review (RANO, 2010) <sup>b</sup>			Beurteilung durch den Prüfarzt (RANO, 2010) <sup>b</sup>		
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	[95%-KI] <sup>c</sup>
<p><sup>a</sup> Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 [6]</p> <p><sup>b</sup> Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien aus dem Jahr 2010 [5]</p> <p><sup>c</sup> Konfidenzintervall basierend auf exakter Binomial-Methode</p> <p><sup>d</sup> RP2D für Dabrafenib: 5,25 mg/kg/Tag für Patienten &lt; 12 Jahre; 4,5 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 12 Jahre</p> <p><sup>e</sup> RP2D für Trametinib: 0,032 mg/kg/Tag für Patienten &lt; 6 Jahre; 0,025 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 6 Jahre</p> <p>Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; KI, Konfidenzintervall; ORR, overall response rate; PR, partial response; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; RP2D, recommended phase II dose</p>									

Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D) – Dauer des Ansprechens

Population Operationalisierung	Dabrafenib + Trametinib					
	N <sup>a</sup>	Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review (RANO, 2017) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review (RANO, 2010) <sup>c</sup>	N <sup>a</sup>	Beurteilung durch den Prüfarzt (RANO, 2010) <sup>c</sup>
<b>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom</b>						
Patienten mit Ereignis, n (%)	9	2 (22,2)	7	2 (28,6)	19	3 (15,8)
Median in Monaten [95 %-KI] <sup>d</sup>		33,6 [11,2; n.b.]		n.e. [9,2; n.b.]		n.e. [20,0; n.b.]
KM-Schätzer [95 %-KI]						
Nach 12 Monaten		0,8 [0,3; 1,0]		0,9 [0,3; 1,0]		0,9 [0,7; 1,0]
Nach 24 Monaten		0,8 [0,3; 1,0]		0,7 [0,2; 0,9]		0,8 [0,5; 0,9]
Nach 36 Monaten		n.e. [n.b.; n.b.]		0,7 [0,2; 0,9]		0,8 [0,5; 0,9]
<b>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom und RP2D für Dabrafenib<sup>e</sup> und Trametinib<sup>f</sup></b>						
Patienten mit Ereignis, n (%)	8	1 (12,5)	6	1 (16,7)	17	2 (11,8)
Median in Monaten [95 %-KI] <sup>d</sup>		n.e. [11,2; n.b.]		n.e. [9,2; n.b.]		n.e. [n.b.; n.b.]
KM-Schätzer [95 %-KI]						
Nach 12 Monaten		0,8 [0,2; 1,0]		0,8 [0,3; 1,0]		0,9 [0,7; 1,0]
Nach 24 Monaten		0,8 [0,2; 1,0]		0,8 [0,3; 1,0]		0,9 [0,6; 1,0]
Nach 36 Monaten		n.e. [n.b.; n.b.]		0,8 [0,3; 1,0]		0,9 [0,6; 1,0]
<sup>a</sup> Zahl der Patienten in der Analyse. In die Analyse gingen ausschließlich Patienten ein, die eine CR oder PR als bestes Ansprechen erreicht hatten. <sup>b</sup> Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 [6] <sup>c</sup> Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien aus dem Jahr 2010 [5] <sup>d</sup> Schätzung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode <sup>e</sup> RP2D für Dabrafenib: 5,25 mg/kg/Tag für Patienten < 12 Jahre; 4,5 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 12 Jahre <sup>f</sup> RP2D für Trametinib: 0,032 mg/kg/Tag für Patienten < 6 Jahre; 0,025 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 6 Jahre Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CR, complete response; KI, Konfidenzintervall; KM, Kaplan-Meier; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; PR, partial response; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; RP2D, recommended phase II dose						

### 2.3. Progressionsfreies Überleben

Die Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens ist in der nachfolgenden Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

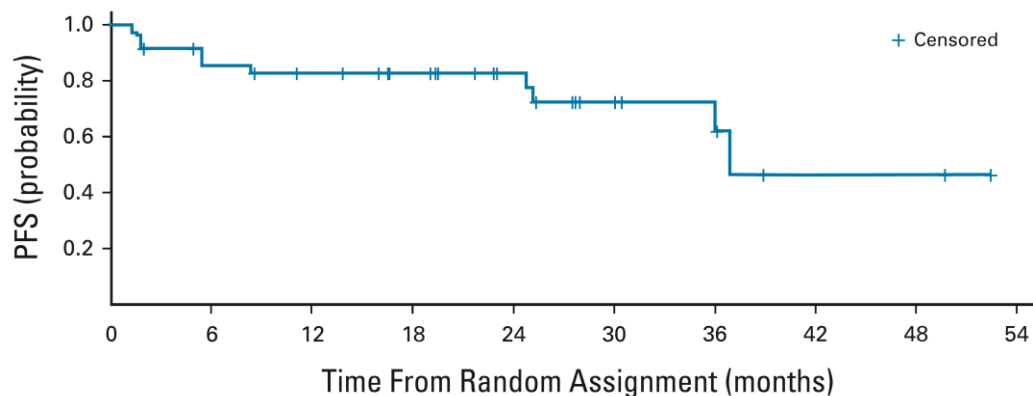
Studie	Operationalisierung
CTMT212 X2101	<p>Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war definiert als die Zeit von der Behandlung mit der Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert.</p> <p>Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde standardisiert anhand der RANO-Kriterien durch den Prüfarzt sowie durch zentrales unabhängiges Review bestimmt. Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben radiografischer Evidenz auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden. Die Beurteilung erfolgte zunächst auf Basis der RANO-Kriterien aus dem Jahr 2010 [5]. Im Verlauf der Studie wurden die RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 publiziert [6] und eine zusätzliche Auswertung durch zentrales unabhängiges Review basierend auf den RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 ergänzt.</p> <p>Tumorevaluationen mittels MRT (bzw. bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT auch mittel CT) erfolgten beim Screening, zu Woche 9, Woche 17 und Woche 25 sowie danach alle 12 Wochen bis zur finalen Visite.</p> <p>Die Auswertung erfolgte für die folgenden Patientenpopulationen aus Part C/D der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom</li> <li>• Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom und RP2D für Dabrafenib<sup>a</sup> und Trametinib<sup>b</sup></li> </ul>
	<p><sup>a</sup> RP2D für Dabrafenib: 5,25 mg/kg/Tag für Patienten &lt; 12 Jahre; 4,5 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 12 Jahre</p> <p><sup>b</sup> RP2D für Trametinib: 0,032 mg/kg/Tag für Patienten &lt; 6 Jahre; 0,025 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 6 Jahre</p> <p>Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie; PFS, progression-free survival; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; RP2D, recommended phase II dose</p>

Analog zum Tumoransprechen wurde auch das progressionsfreie Überleben neben der Prüfarzt-basierten Bewertung mittels der RANO-Kriterien aus dem Jahr 2010 zusätzlich retrospektiv durch zentrales unabhängiges Review basierend auf den aktuellen RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 ausgewertet.

Wie die Ergebnisse in Tabelle 9 zeigen, wurde in der Auswertung durch zentrales unabhängiges Review basierend auf RANO 2017 bei 10 der 36 Patienten (27,8 %) mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom eine Progression dokumentiert. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde auf 36,9 Monaten [36,0; n.b.] geschätzt. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 1 dargestellt. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom und RP2D für Dabrafenib und Trametinib. Auch hier lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 36,9 Monaten [25,2; n.b.].

Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D)

Population	Dabrafenib + Trametinib			
	N	Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review (RANO, 2017) <sup>a</sup>	Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review (RANO, 2010) <sup>b</sup>	Beurteilung durch den Prüfarzt (RANO, 2010) <sup>b</sup>
<b>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom</b>				
Patienten mit Ereignis, n (%)	36	10 (27,8)	8 (22,2)	5 (13,9)
Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>		36,9 [36,0; n.b.]	n.e. [n.b.; n.b.]	n.e. [n.b.; n.b.]
KM-Schätzer [95 %-KI]				
Nach 12 Monaten		0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,7; 0,9]	0,9 [0,8; 1,0]
Nach 24 Monaten		0,8 [0,7; 0,9]	0,7 [0,5; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]
Nach 36 Monaten		0,6 [0,3; 0,8]	0,7 [0,5; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]
Nach 48 Monate		0,5 [0,2; 0,7]	0,7 [0,5; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]
Nach 60 Monaten		n.e. [n.b.; n.b.]	n.e. [n.b.; n.b.]	n.e. [n.b.; n.b.]
<b>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom und RP2D für Dabrafenib<sup>d</sup> und Trametinib<sup>e</sup></b>				
Patienten mit Ereignis, n (%)	31	7 (22,6)	5 (16,1)	4 (12,9)
Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>		36,9 [25,2; n.b.]	n.e. [n.b.; n.b.]	n.e. [n.b.; n.b.]
KM-Schätzer [95 %-KI]				
Nach 12 Monaten		0,9 [0,7; 0,9]	0,9 [0,7; 0,9]	0,9 [0,8; 1,0]
Nach 24 Monaten		0,9 [0,7; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]
Nach 36 Monaten		0,7 [0,5; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]
Nach 48 Monate		n.e. [n.b.; n.b.]	0,8 [0,6; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]
Nach 60 Monaten		n.e. [n.b.; n.b.]	n.e. [n.b.; n.b.]	n.e. [n.b.; n.b.]
<sup>a</sup> Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 [6] <sup>b</sup> Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien aus dem Jahr 2010 [5] <sup>c</sup> Schätzung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode <sup>d</sup> RP2D für Dabrafenib: 5,25 mg/kg/Tag für Patienten < 12 Jahre; 4,5 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 12 Jahre <sup>e</sup> RP2D für Trametinib: 0,032 mg/kg/Tag für Patienten < 6 Jahre; 0,025 mg/kg/Tag für Patienten ≥ 6 Jahre Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; KI, Konfidenzintervall; KM, Kaplan-Meier; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; RP2D, recommended phase II dose				



No. at risk:

All patients 36 29 26 22 16 8 6 2 2 0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus der Studie CTMT212X2101 (Patienten mit BRAF-Mutation-positivem Gliom, Part C/D; Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; RANO, 2017)

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology.

## 2.4. Verträglichkeit

Die Operationalisierung des Endpunktes „Verträglichkeit“ ist in der nachfolgenden Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
CTMT212 X2101	<p>Es wurden die folgenden Operationalisierungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtraten von UE: <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE jeglichen Schweregrads</li> <li>- Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>- SUE</li> <li>- Abbrüche wegen UE</li> </ul> </li> <li>• UE nach SOC und PT, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- für UE jeglichen Schweregrads: Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> % der Patienten auftraten</li> <li>- für schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und SUE: Ereignisse, die bei <math>\geq 5</math> % der Patienten auftraten</li> </ul> </li> <li>• Abbrüche wegen UE nach SOC und PT</li> <li>• UE von besonderem Interesse (AESI)<sup>a</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenie (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>- Kardiale Ereignisse</li> <li>- Fieber (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>- Erkrankungen der Leber (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>- Überempfindlichkeitsreaktion (CTCAE-Grad <math>\geq 2</math>)</li> <li>- Uveitis</li> <li>- Hyperglykämie (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>- Hypertonie (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> </ul> </li> </ul>

- Okuläre Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 2$ )
- Toxizität mit Bezug zur Haut (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Venöse Thromboembolie
- Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung
- Pankreatitis (CTCAE-Grad  $\geq 2$ )
- Prärenales und intrinsisches Nierenversagen
- Blutungsereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 2$ )
- Neues Primär- bzw. Sekundärmalignom

Die Patienten wurden kontinuierlich bis mindestens 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Die erfassten UE wurden mit Hilfe von MedDRA (Version 23.1) kodiert und nach CTCAE (Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert.

Die Auswertung erfolgte für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom aus Part C/D der Studie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

<sup>a</sup> dargestellt jeweils für schwere UE sowie – soweit zutreffend – für UE jeglichen Schweregrads

Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse sind im Nachfolgenden für alle Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (N = 36), dargestellt.

Bei allen Patienten wurde mindestens über ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet (Tabelle 11). Bei 61,1 % der Patienten trat mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und bei 41,7 % mindestens ein SUE auf. Insgesamt 8 Patienten (22,2 %) beendeten die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund unerwünschter Ereignisse (Tabelle 11).

UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT sowie Therapieabbrüche nach SOC und PT sind in Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellt. Am häufigsten wurde über UE der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (100 %) sowie der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (88,9 %) berichtet, wobei es sich bei Letzterer insbesondere um UE des PT „Fieber“ (72,2 %) handelte. Diese Ereignisse stellen bekannten Nebenwirkungen von Dabrafenib + Trametinib dar. Fieber (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) bzw. Toxizität mit Bezug zur Haut (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die auch als UE von besonderem Interesse (AESI) ausgewertet wurden (Tabelle 14), traten jedoch nur bei 4 Patienten (11,1 %) bzw. einem einzelnen Patienten (2,8 %) auf.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der CTMT212X2101-Studie bei vorbehandelten Patienten mit pädiatrischem LGG somit das bekannte Sicherheitsprofil von Dabrafenib und Trametinib.

Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom) – Gesamtraten von UE

Operationalisierung	Dabrafenib + Trametinib (N = 36) Patienten mit Ereignis, n (%)
UE	36 (100)
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	22 (61,1)
SUE	15 (41,7)
Abbrüche wegen UE	8 (22,2)

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom) – UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Dabrafenib + Trametinib (N = 36)		
	UE Patienten mit Ereignis, n (%)	Schwere UE <sup>b</sup> Patienten mit Ereignis, n (%)	SUE Patienten mit Ereignis, n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (41,7)	k.A.	k.A.
Anämie	9 (25,0)	1 (2,8)	0 (0)
Neutropenie	4 (11,1)	4 (11,1)	1 (2,8)
Herzerkrankungen	10 (27,8)	k.A.	k.A.
Sinustachykardie	5 (13,9)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	12 (33,3)	k.A.	k.A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (80,6)	k.A.	k.A.
Erbrechen	16 (44,4)	2 (5,6)	2 (5,6)
Diarrhö	14 (38,9)	1 (2,8)	0 (0)
Übelkeit	13 (36,1)	1 (2,8)	1 (2,8)
Bauchschmerzen	10 (27,8)	2 (5,6)	0 (0)
Obstipation	9 (25,0)	0 (0)	0 (0)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (88,9)	k.A.	k.A.
Fieber	26 (72,2)	4 (11,1)	7 (19,4)
Fatigue	16 (44,4)	0 (0)	0 (0)
Schüttelfrost	6 (16,7)	0 (0)	0 (0)
Grippeähnliche Erkrankung	6 (16,7)	0 (0)	0 (0)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Dabrafenib + Trametinib (N = 36)		
	UE Patienten mit Ereignis, n (%)	Schwere UE <sup>b</sup> Patienten mit Ereignis, n (%)	SUE Patienten mit Ereignis, n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (69,4)	k.A.	k.A.
Paronychie	9 (25,0)	0 (0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	8 (22,2)	0 (0)	0 (0)
Nasopharyngitis	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Pharyngitis	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Rhinitis	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (30,6)	k.A.	k.A.
Untersuchungen	26 (72,2)	k.A.	k.A.
Aspartataminotransferase erhöht	10 (27,8)	0 (0)	0 (0)
Gewicht erhöht	9 (25,0)	1 (2,8)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7 (19,4)	2 (5,6)	0 (0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	6 (16,7)	3 (8,3)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	6 (16,7)	3 (8,3)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	6 (16,7)	0 (0)	1 (2,8)
Alaninaminotransferase erhöht	5 (13,9)	1 (2,8)	0 (0)
Ejektionsfraktion erniedrigt	3 (8,3)	0 (0)	3 (8,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (61,1)	k.A.	k.A.
Hypoalbuminämie	8 (22,2)	0 (0)	0 (0)
Hyperklykämie	7 (19,4)	1 (2,8)	1 (2,8)
Hypomagnesiämie	7 (19,4)	0 (0)	0 (0)
Hypokalziämie	6 (16,7)	0 (0)	0 (0)
Appetit vermindert	5 (13,9)	0 (0)	0 (0)
Hypernatriämie	5 (13,9)	0 (0)	0 (0)
Hypophosphatämie	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Dehydratation	3 (8,3)	1 (2,8)	2 (5,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (44,4)	k.A.	k.A.
Arthralgie	9 (25,0)	0 (0)	0 (0)
Myalgie	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Schmerz in einer Extremität	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (11,1)	k.A.	k.A.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Dabrafenib + Trametinib (N = 36)		
	UE Patienten mit Ereignis, n (%)	Schwere UE <sup>b</sup> Patienten mit Ereignis, n (%)	SUE Patienten mit Ereignis, n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (69,4)	k.A.	k.A.
Kopfschmerzen	15 (41,7)	0 (0)	0 (0)
Schwindel	7 (19,4)	0 (0)	0 (0)
Parästhesie	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Krampfanfall	4 (11,1)	0 (0)	1 (2,8)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (27,8)	k.A.	k.A.
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	10 (27,8)	k.A.	k.A.
Proteinurie	6 (16,7)	0 (0)	0 (0)
Hämaturie	5 (13,9)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (52,8)	k.A.	k.A.
Husten	14 (38,9)	0 (0)	0 (0)
Nasenverstopfung	7 (19,4)	0 (0)	0 (0)
Oropharyngeale Schmerzen	7 (19,4)	0 (0)	0 (0)
Epistaxis	5 (13,9)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	36 (100)	k.A.	k.A.
Trockene Haut	17 (47,2)	0 (0)	0 (0)
Dermatitis akneiform	15 (41,7)	0 (0)	0 (0)
Hautausschlag	14 (38,9)	1 (2,8)	0 (0)
Ausschlag makulo-papulös	8 (22,2)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	5 (13,9)	0 (0)	0 (0)
Akne	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Ekzem	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Panniculitis	4 (11,1)	1 (2,8)	0 (0)
Urtikaria	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	5 (13,9)	k.A.	k.A.
Hypotonie	3 (8,3)	2 (5,6)	1 (2,8)

<sup>a</sup> Dargestellt sind alle SOC und PT, die bei  $\geq 10\%$  (für UE jeglichen Schweregrads) ODER  $\geq 5\%$  (für schwere UE bzw. SUE) der Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom aufgetreten sind.

<sup>b</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A., keine Angabe; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom) – Abbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT

<b>SOC PT</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (N = 36) Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
Augenerkrankungen	1 (2,8)
Iridozyklitis	1 (2,8)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	1 (2,8)
Erbrechen	1 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,8)
Fieber	1 (2,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (2,8)
Paronychie	1 (2,8)
Untersuchungen	4 (11,1)
Ejektionsfraktion erniedrigt	2 (5,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (2,8)
Transaminasen erhöht	1 (2,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (5,6)
Panniculitis	1 (2,8)
Papulöser Ausschlag	1 (2,8)

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 14: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie CTMT212X2101 (Part C/D, Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom) – UE von besonderem Interesse (AESI)

<b>AESI</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (N = 36)</b>	
	<b>UE Patienten mit Ereignis, n (%)</b>	<b>Schwere UE<sup>a</sup> Patienten mit Ereignis, n (%)</b>
Neutropenie (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	-	7 (19,4)
Kardiale Ereignisse	4 (11,1)	0 (0)
Fieber (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	-	4 (11,1)
Erkrankungen der Leber (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	-	3 (8,3)
Überempfindlichkeitsreaktion (CTCAE-Grad $\geq 2$ )	2 (5,6)	0 (0)
Uveitis	2 (5,6)	1 (2,8)
Hyperglykämie (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	-	1 (2,8)

AESI	Dabrafenib + Trametinib (N = 36)	
	UE Patienten mit Ereignis, n (%)	Schwere UE <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis, n (%)
Hypertonie (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	-	1 (2,8)
Okuläre Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 2$ )	1 (2,8)	0 (0)
Toxizität mit Bezug zur Haut (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	-	1 (2,8)
Venöse Thromboembolie	0 (0)	0 (0)
Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	0 (0)
Pankreatitis (CTCAE-Grad $\geq 2$ )	0 (0)	0 (0)
Prärenales und intrinsisches Nierenversagen	0 (0)	0 (0)
Blutungsereignisse (CTCAE-Grad $\geq 2$ )	0 (0)	0 (0)
Neues Primär- bzw. Sekundärmalignom	0 (0)	0 (0)

<sup>a</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE, unerwünschtes Ereignis

### **3. Zusammenfassung**

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der Studie CTMT212X2101 somit eine effiziente Kontrolle der Erkrankung auch bei vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem pädiatrischen LGG mit sowohl hohen als auch dauerhaft stabilen Ansprechraten und einem medianen progressionsfreien Überleben von über 3 Jahren. Die klinische Nutzenrate lag bei rund 90 %, d.h. nahezu alle Patienten profitieren von der Therapie mit einem Ansprechen oder einer Stabilisierung der Erkrankung, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gleichwertige Therapieziele darstellen. Die Ergebnisse bestätigen zugleich das bekannte und gut handhabbare Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib + Trametinib.

#### 4. Referenzliste

1. Novartis Pharma GmbH. CTMT212X2101 (MEK116540): An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor Trametinib in Children and Adolescents Subjects with Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination with Dabrafenib in Children and Adolescents with Cancers Harboring V600 mutation. Clinical Study Report - Primary analysis. Version 2.0. 2022.
2. Novartis Pharma GmbH. CTMT212X2101 (MEK116540): An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor Trametinib in Children and Adolescents Subjects with Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination with Dabrafenib in Children and Adolescents with Cancers Harboring V600 mutation. Amended Protocol Version v09. 2020.
3. ClinicalTrials.gov. NCT02124772. Study to Investigate Safety, Pharmacokinetic (PK), Pharmacodynamic (PD) and Clinical Activity of Trametinib in Subjects With Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination With Dabrafenib in Subjects With Cancers Harboring V600 Mutations. 2014. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02124772>.
4. Bouffet E, Georger B, Moertel C, Whitlock JA, Aerts I, Hargrave D, et al. Efficacy and Safety of Trametinib Monotherapy or in Combination With Dabrafenib in Pediatric BRAF V600-Mutant Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):664-74.
5. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963-72.
6. Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2439-49.