

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

Wirkstoff: Dabrafenib

Dossierbewertung vom 1. August 2024

Datum des Amendments: 26. September 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Hintergrund.....	6
2 Fragestellung.....	7
3 Liste der verwendeten Quellen.....	7
4 Ergebnisse	7
4.1 Morbidität	7
4.1.1 Ansprechrate	7
4.1.2 Dauer des Ansprechens.....	8
Referenzen	12
Anhang	13

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gesamtansprechrates und Dauer des Ansprechens; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, ITT-Population (Datenschnitt: 29.12.2020)	9
Tabelle 2: Gesamtansprechrates und Dauer des Ansprechens; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	11
Tabelle 3: Verbesserung des klinischen Zustands; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023).....	13

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	10
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)	11

Abkürzungsverzeichnis

CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Remission)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HGG	Hochgradig malignes Gliom (High-Grade Glioma)
LGG	Niedriggradig malignes Gliom (Low-Grade Glioma)
N	Anzahl
PS	Performance Status
PR	Partielles Ansprechen (Partial Remission)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgenden Indikationen eingeschlossen:

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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 25. April 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Studie G2201 sowie Teil C und D der Studie X2101 für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

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

Für das Anwendungsgebiet LGG fließen durch die Darstellung der Studien G2201, HGG-Kohorte, und X2101, Teil C und D, Ergebnisse für verschiedene Therapiesettings (mit und ohne Vortherapie) in die Nutzenbewertung ein.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 9. September 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden. Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden für die Studie G2201, LGG-Kohorte, weitere Analysen zum Ansprechen und zum progressionsfreien Überleben (PFS) nachgereicht, bei denen nur der klinische Zustand (und der Einsatz von Kortikosteroiden) als Kriterium für das Ansprechen gewertet wurden. Auf die Ergebnisse radiologischer Untersuchungen wurde in diesen Analysen aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz verzichtet.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine (Neu-)Bewertung der nachgereichten Analysen zum Ansprechen und die Darstellung der Ergebnisse zur Dauer des Ansprechens.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 21. August 2024 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Analysen zum Therapieansprechen sowie die mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen zur Dauer des Ansprechens nachbewertet und dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Dabrafenib und Trametinib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 21.08.2024, inkl. statistischer Analysen [8,9]
- Herstellerdossiers zu Dabrafenib und Trametinib [6,7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien CDRB436G2201 (kurz G2201) und CTMT212X2101 (kurz X2101) [2,3,4,5]
- Mündliche Anhörung [1]

4 Ergebnisse

4.1 Morbidität

4.1.1 Ansprechrate

Der pU reichte mit der schriftlichen Stellungnahme für den Endpunkt „Therapieansprechen“ ergänzende Analysen zum verbesserten klinischen Zustand und zum verbesserten klinischen Zustand bei gleichbleibender oder geringerer Kortikosteroid-Dosis für die LGG-Kohorte der Studie G2201 nach. Zusätzlich wurde untersucht, inwieweit sich die Ergebnisse verändern, wenn analog zu den Kriterien zum Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO-Kriterien) eine Bestätigung der Ergebnisse nach 4 Wochen erfolgen musste.

Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte innerhalb der Studie G2201 für Kinder/Jugendliche ≤ 16 Jahre anhand des Lansky-Peformance-Status (PS) und für Jugendliche > 16 Jahre anhand des Karnofsky-PS durch das ärztliche Prüfpersonal. Im Studienprotokoll wurden nur Kriterien für eine Verschlechterung definiert, nicht jedoch für eine Verbesserung. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands war gemäß Studienprotokoll bei einer Verringerung des Lansky-/Karnofsky-PS um etwa 20 Punkte gegeben; die endgültige Entscheidung, ob eine Verschlechterung vorlag, lag jedoch im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals. Eine Veränderung um 20 Punkte entspricht in etwa 15 % der Skalenspannweite und damit weitestgehend der Definition des IQWiG-Methodenpapiers für komplexe Skalen. Kriterien für eine Verbesserung wurden für die Studie G2201 nicht festgehalten; allerdings wurde in der mündlichen Anhörung erläutert, dass auch die Bewertung einer Verbesserung im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals lag. Somit beruht laut Aussagen des pU der Endpunkt „Verbesserter/Verschlechterter klinischer Zustand“ überwiegend auf der subjektiven Beurteilung des unverblindeten ärztlichen Prüfpersonals. Es kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass die Beurteilung in Kenntnis der radiologischen Befunde erfolgte.

Aus den Analysen der Studie G2201, LGG-Kohorte, zum Lansky-/Karnofsky-PS in den Studienunterlagen geht hervor, dass beobachtete Veränderungen im Lansky-/Karnofsky-PS überwiegend 10 Punkte betragen, Veränderungen um 20 Punkte wurden selten beobachtet. In den nachgereichten Analysen zur Verbesserung des klinischen Zustands bewertet durch das ärztliche Prüfpersonal wurde jedoch in der Interventionsgruppe bei 25 Personen (34 %) und in der Kontrollgruppe bei 4 Personen (11 %) eine Verbesserung erzielt. Eine Verschlechterung wurde bei 6 Personen (8 %) der Interventionsgruppe und bei 8 Personen (22 %) der Kontrollgruppe festgestellt. Es wird daher davon ausgegangen, dass

das Kriterium „Veränderung des Lansky-/Karnofsky-PS um 20 Punkte“ eher eine untergeordnete Rolle bei der Bewertung der „Verbesserung/ Verschlechterung“ durch das ärztliche Prüfpersonal gespielt hat. Anzumerken ist auch, dass bei über 80 % der Baseline-Wert des Lansky-/Karnofsky-PS bei 100 (normal; keine Beschwerden; kein Hinweis auf Krankheit; / völlig aktiv; normal) oder 90 Punkten (in der Lage, einer normalen Tätigkeit nachzugehen; geringe Anzeichen von Krankheitssymptomen; / geringe Einschränkungen bei körperlich anstrengenden Tätigkeiten) lag. Bei diesen Personen wäre eine Verbesserung um 20 Punkte aufgrund von Deckeneffekten nicht möglich gewesen. Es ist daher unklar, wie das ärztliche Prüfpersonal eine Verbesserung/Verschlechterung definiert hat, ob die verschiedenen Zentren eine Verbesserung/Verschlechterung gleich bewertet haben und ob das Ausmaß für die Patientin / den Patienten spürbar war.

Die Rücklaufquote für den Lansky-/Karnofsky-PS lag in der Studie G2201, LGG-Kohorte, zu Woche 16 in der Interventionsgruppe bei 93,2 % und in der Kontrollgruppe bei 45,9 %. Demzufolge war keine systematische Erfassung des Lansky-/Karnofsky-PS über den gesamten Beobachtungszeitraum als Grundlage für die Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal sichergestellt und es bleibt, unklar anhand welcher anderen Kriterien die Bewertung erfolgte.

Bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung muss das ärztliche Prüfpersonal in der Lage sein, sowohl den gegenwärtigen Zustand als auch den Ausgangszustand der Patientin / des Patienten zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchzuführen. Hier ist kritisch anzumerken, dass ein möglicher „Recall Bias“ nicht auszuschließen ist. Stattdessen wird bei dieser Abschätzung von Veränderungen größtenteils der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist.

Aufgrund der genannten Kritikpunkte und der daraus resultierenden Einschränkungen der Validität wird der verbesserte/verschlechterte klinische Zustand als nicht für die Nutzenbewertung geeignet eingeschätzt. Ergebnisse sind aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

4.1.2 Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens war in der Studie G2201 definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens gemäß RANO-Kriterien 2017 (vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR)) bis zum Progress gemäß RANO-Kriterien oder dem Tod durch jedwede Ursache. In der Studie X2101 war die Dauer des Ansprechens kein prädefiniertes Endpunkt, sie wurde im Dossier analog zu Studie G2201 ausgewertet. Die RANO-Kriterien umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden. Die Beurteilung der radiologischen Befunde erfolgte durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee und durch das ärztliche Prüfpersonal, die Bewertung des klinischen Zustands erfolgte nur durch das ärztliche Prüfpersonal.

Ein Ansprechen musste in einer erneuten Untersuchung nach 4 Wochen (Studie G2201) bzw. 4–8 Wochen (Studie X2101) bestätigt werden.

Aufgrund des unverblindeten Studiendesigns werden die Ergebnisse der Bewertung der radiologischen Befunde durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee bevorzugt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass in die Analyse ausschließlich Patientinnen und Patienten der Intention-to-Treat (ITT)-Population eingingen, die ein CR oder PR als bestes Ansprechen erreicht hatten. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Beobachtungszeiten der Behandlungsarme in der Studie G2201, LGG-Kohorte, stark voneinander abwichen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Personen, die ein Ansprechen erreichten, weiterbeobachtet wurden. Im Interventionsarm sind nach Monat 12 einige Zensurierungen zu beobachten. Gründe für diese Zensurierung sind unklar, sodass die Kaplan-Meier-Schätzer nach Monat 12 mit Unsicherheiten behaftet sind. Im Kontrollarm sind die Schätzer aufgrund der kleinen Fallzahlen insgesamt unsicher.

LGG-Kohorte

Tabelle 1: Gesamtansprechrates und Dauer des Ansprechens; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023) und Studie X2101, Teil C und D, ITT-Population (Datenschnitt: 29.12.2020)

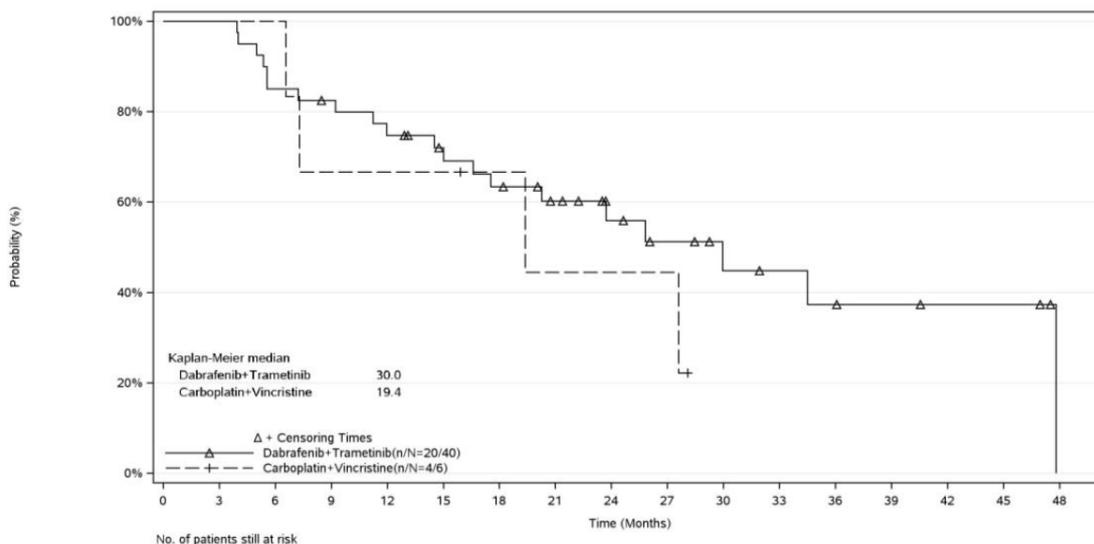
LGG-Kohorte Dauer des Ansprechens ¹⁾	G2201, LGG-Kohorte		X2101, Teil C + D
	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemotherapie N = 37	Dabrafenib + Trametinib N = 31 ²⁾
Mediane Beobachtungsdauer für Therapieansprechen, in Monaten (min; max)	20,1 (0; 49)	3,4 (0; 32)	k. A.
Gesamtansprechrates (ORR), n (%)	40 (54,8)	6 (16,2)	8 (25,8)
Personen mit Ereignis, n (%)	20 (50,0)	4 (66,7)	1 (12,5)
Zensurierungen, n (%)	20 (50,0)	2 (33,3)	k. A.
Gründe	k. A.	k. A.	k. A.
Mediane Dauer des Ansprechens, in Monaten [95%-KI]	30,0 [16,6; n. a.]	19,4 [6,6; n. a.]	n. a. [11,2; n. a.]
Hazard Ratio	k. A.		-
<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>			
Nach 6 Monaten	85,0 ³⁾ [69,6; 93,0]	100,0 ³⁾ [100,0; 100,0]	-
Nach 12 Monaten	74,8 [58,2; 85,6]	66,7 [19,5; 90,4]	0,8 [0,2; 1,0]

¹⁾ Für beide Studien wurden die Analysen dargestellt, bei denen die Beurteilung der radiologischen Befunde durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee erfolgte.

²⁾ Personen mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom; die Dosierung für Dabrafenib und Trametinib entspricht weitgehend der Fachinformation.

³⁾ In %.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; n. a.: nicht anwendbar.



Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Dabrafenib+Trametinib	40	40	34	32	29	25	22	18	13	10	7	6	5	4	3	3	0
Carboplatin+Vincristine	6	6	6	4	4	4	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

HGG-Kohorte

Tabelle 2: Gesamtansprechrates und Dauer des Ansprechens; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Studie G2201, HGG-Kohorte Dauer des Ansprechens ¹⁾	Dabrafenib + Trametinib N = 41
Mediane Behandlungsdauer für beide Wirkstoffe, in Monaten (min; max)	27,87 (0,3; 49,1)
Mediane Beobachtungsdauer, in Monaten (min; max)	45,2 (31,9; 61,2)
Gesamtansprechrates (ORR), n (%)	23 (56,1)
Personen mit Ereignis, n (%)	11 (47,8)
Progression	k. A.
Tod	k. A.
Zensierungen, n (%)	12 (52,2)
Gründe	k. A.
Mediane Dauer des Ansprechens, in Monaten [95%-KI]	27,4 [9,2; n. a.]
<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>	
Nach 6 Monaten	86,4 [63,4; 95,4]
Nach 12 Monaten	63,3 [39,8; 79,7]
Nach 24 Monaten	52,6 [29,5; 71,3]

¹⁾ Die Beurteilung der radiologischen Befunde erfolgte durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee.

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

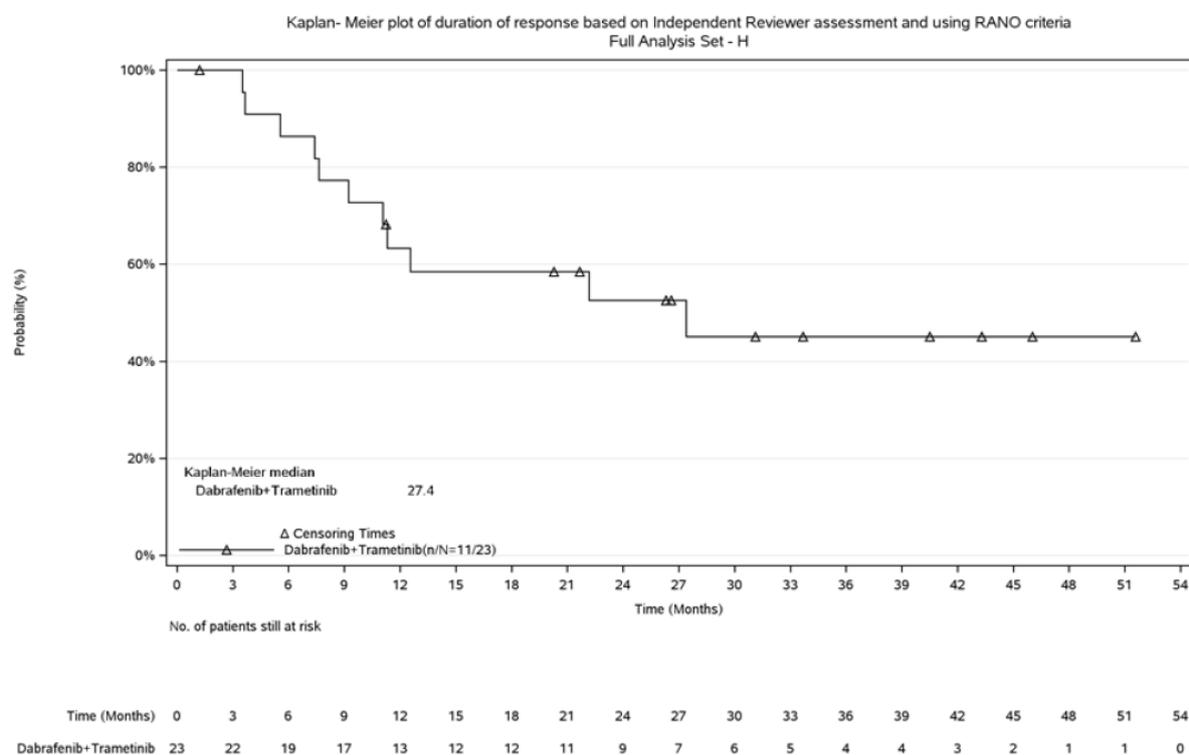


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Dauer des Ansprechens; Studie G2201, HGG-Kohorte, ITT-Population (Datenschnitt: 28.04.2023)

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Dabrafenib (D-1055) + Trametinib (D-1056) Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. September 2024 von 10:38 Uhr bis 11:41 Uhr; stenografisches Wortprotokoll [unveröffentlicht]. 2024.
2. **Novartis.** An open-label, dose-escalation, phase I/II study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of the mek inhibitor trametinib in children and adolescents subjects with cancer or plexiform neurofibromas and trametinib in combination with dabrafenib in children and adolescents with cancers harboring V600 mutation; clinical study report [unveröffentlicht]. 28.11.2022.
3. **Novartis.** Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive low grade glioma (LGG) or relapsed or refractory high grade glioma (HGG); clinical study report [unveröffentlicht]. 28.09.2023.
4. **Novartis.** Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive low grade glioma (LGG) or relapsed or refractory high grade glioma (HGG); clinical study report, cut off date 23.08.2021 [unveröffentlicht]. 25.07.2022.
5. **Novartis.** Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive low grade glioma (LGG) or relapsed or refractory high grade glioma (HGG); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 28.04.2023.
6. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dabrafenib (Finlee) [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 25.04.2024. [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1080/#dossier>.
7. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Trametinib (Spexotras) [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 25.04.2024. [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1081/#dossier>.
8. **Novartis Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Dabrafenib (Finlee) [unveröffentlicht]. 21.08.2024.
9. **Novartis Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Dabrafenib (Finlee); Nachreichung [unveröffentlicht]. 08.2024.

Anhang

*Tabelle 3: Verbesserung des klinischen Zustands; Studie G2201, LGG-Kohorte, ITT-Population
(Datenschnitt: 28.04.2023)*

Studie G2201, LGG-Kohorte Verbesserung des klinischen Zustands	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemotherapie N = 37
Verbesserter klinischer Zustand, n (%)	25 (34,2)	4 (10,8)
Zensierungen, n (%)	48 (65,8)	33 (89,2)
fortlaufend	41 (56,2)	23 (62,2)
neue Krebstherapie	4 (5,5)	5 (13,5)
angemessene Bewertung nicht mehr verfügbar	2 (2,7)	2 (5,4)
Rückzug der Einverständniserklärung	1 (1,4)	3 (8,1)
RR [95%-KI]; p-Wert	3,17 [1,19; 8,43]; 0,009	
Mediane Zeit bis zur Verbesserung (in Monaten) [95%-KI]	n. a. [n. a.; n. a.]	n. a. [n. a.; n. a.]
HR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾	3,41 [1,18; 9,79]; 0,02	

¹⁾ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedriggradig malignes Gliom; n. a.: nicht anwendbar; RR: Relatives Risiko.