



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Dabrafenib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr,
niedriggradig (LGG) Erstlinie/ höhergradig (HGG) nach mind. 1
Vortherapie; Kombination mit Trametinib)

Vom 17. Oktober 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	44
B.	Bewertungsverfahren.....	45
1.	Bewertungsgrundlagen	45
2.	Bewertungsentscheidung	45
2.1	Nutzenbewertung	45
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	47
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	48
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	52
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	53
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	53
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	54
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	54
5.2	Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH	101

5.3	Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	106
5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	121
D.	Anlagen	130
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	130

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 6 kann der G-BA für ein Arzneimittel mit einem Wirkstoff, der kein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 Satz 1 ist, eine Nutzenbewertung nach Absatz 1 veranlassen, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird. Nach 5. Kapitel § 16 Absatz 1 Satz 3 VerfO G-BA kann eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 6 SGB V insbesondere für Arzneimittel veranlasst werden, deren Anwendungsgebiet von dem Anwendungsgebiet der Arzneimittel mit denselben bekannten Wirkstoffen abweicht. Nach 5. Kapitel § 16 Absatz 1 Satz 4 VerfO G-BA kann sich eine Abweichung insbesondere aus Veränderungen in einem Anwendungsgebiet ergeben, die im Vergleich zu dem Anwendungsgebiet des Arzneimittels mit demselben bekannten Wirkstoff einem anderen Therapiegebiet zuzuordnen sind, indem:

- sich das Anwendungsgebiet auf einen anderen Patientenkreis bezieht oder
- der therapeutische Bereich (Behandlung, Diagnose oder Prophylaxe) abweicht.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien

das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens war ursprünglich gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dabrafenib am 1. Mai 2024 gewesen. Zum damaligen Zeitpunkt handelte es sich bei dem Arzneimittel Finlee mit dem Wirkstoff Dabrafenib noch um ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff gemäß § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV, da für das erstmalig zugelassene Arzneimittel Tafinlar mit diesem Wirkstoff noch Unterlagenschutz bestand.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 25. April 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der Unterlagenschutz für das Arzneimittel Tafinlar ist zum 26. August 2024 abgelaufen.

Für das erstmalig in Deutschland zugelassene und in Verkehr gebrachte Arzneimittel mit dem Wirkstoff Dabrafenib besteht daher zum Zeitpunkt der Beschlussfassung kein Unterlagenschutz mehr. Bei dem Wirkstoff Dabrafenib handelt es sich somit um einen bekannten Wirkstoff.

Da im Rahmen der Zulassung für das Arzneimittel Finlee mit dem Wirkstoff Dabrafenib ein neuer Unterlagenschutz zu berücksichtigen ist, sind die tatbestandlichen Voraussetzungen des 5. Kapitels § 16 Absatz 1 VerfO gegeben und eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Absatz 1 VerfO kann veranlasst werden. Das Anwendungsgebiet des neuen Arzneimittels Finlee mit dem Wirkstoff Dabrafenib weicht von dem Anwendungsgebiet der bereits zugelassenen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Dabrafenib ab, da erstmals eine Zulassung für diesen Wirkstoff im Anwendungsgebiet der niedriggradigen und hochgradigen malignen Gliome erteilt wurde, die auf die Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von einem Jahr abzielt. Somit bezieht sich das neue Arzneimittel auf einen anderen Patientenkreis als die bereits zugelassenen Arzneimittel. Daher ist der G-BA zu dem Ergebnis gekommen, dass für das Arzneimittel Finlee mit dem Wirkstoff Dabrafenib eine Nutzenbewertung zu veranlassen ist, die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung auf § 35a Absatz 6 SGB V gestützt wird.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 sowie zur 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, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-07) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dabrafenib nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dabrafenib (Finlee) gemäß Fachinformation

Niedriggradig malignes Gliom

Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet 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.

Hochgradig malignes Gliom

Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Oktober 2024):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wie folgt bewertet:

- a) 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

a1) Patientinnen und Patienten ohne vorherige Behandlung des LGG

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Anwendungsgebiet nicht vorbehandelte niedriggradig maligne Gliome (LGG) mit BRAF-V600E-Mutation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der pivotalen Phase II Studie CDRB436G2201 (G2201) vorgelegt.

Studie G2201

Bei der Studie G2201 handelt es sich um eine im Dezember 2017 begonnene multizentrische, offene Phase II Studie mit 2 Kohorten zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Kindern und Jugendlichen ab ≥ 12 Monate bis < 18 Jahre mit niedriggradig malignen (low-grade; LGG-Kohorte) und hochgradig malignen (high-grade, HGG-Kohorte) Gliomen und BRAF-V600E-Mutation. In die Studie G2201 wurden gemäß Fachinformation nur Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen.

Bei der LGG-Kohorte handelt es sich um den randomisierten kontrollierten Teil der Studie, bei welchem Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit einem fortschreitenden inoperablen BRAF-V600E-positivem LGG, bei denen eine erste systemische Behandlung aufgrund des Risikos einer neurologischen Beeinträchtigung bei Fortschreiten der Erkrankung erforderlich ist (nach chirurgischer Entfernung und bei inoperablen Fällen), gegen Carboplatin in Kombination mit Vincristin verglichen wurde. Insgesamt wurden 110 Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-/Lansky-Performance Score ≥ 50 % eingeschlossen und im Verhältnis von 2:1 auf die Studienarme Dabrafenib + Trametinib (N = 73) und Carboplatin + Vincristin (N = 37) randomisiert.

Die Studie wurde in 58 Studienzentren insbesondere in Australien, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (ORR), wobei die radiologischen Befunde durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee bewertet wurden. Weitere Endpunkte wurden u.a. zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen, zur Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer der finale Datenschnitt vom 28.04.2023 vorgelegt, welcher für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie G2201 definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG liegt auf Basis der Ergebnisse der Studie G2201 kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Morbidität

Gesamtansprechrates

Die Gesamtansprechrates (ORR) war der primäre Endpunkt in der Studie G2201. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte anhand der RANO-Kriterien durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee sowie durch das Prüfpersonal.

Die Kriterien zum Response Assessment Neuro-Oncology (RANO) umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden.

Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt, wobei für Kinder unter 16 Jahren der Lansky-PS, für Kinder ≥ 16 Jahren der Karnofsky-PS erhoben wurde.

Die Gesamtansprechrates wurde wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Personen mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen

Dabei wurde das vollständige Ansprechen wie folgt definiert:

- Verschwinden aller messbaren und nicht messbaren Läsionen für mindestens 4 Wochen im MRT-Scan und keine neuen Läsionen
- Keine Einnahme von Steroiden oder nur physiologische Ersatzdosen
- Stabiler oder verbesserter klinischer Zustand

Das partielle Ansprechen war folgendermaßen definiert:

- 50%ige Reduktion aller messbaren Läsionen im Vergleich zum Ausgangswert für mindestens 4 Wochen
- Kein Fortschreiten der nicht messbaren Erkrankung und keine neuen Läsionen.
- Kortikosteroiddosis durfte nicht höher als die Dosis zum Zeitpunkt des Baseline-Scans sein
- Stabiler oder verbesserter klinische Zustand

Erfolgt in beiden Fällen (CR und PR) 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird dies nur als stabile Erkrankung gewertet. Zudem mussten für ein CR und PR alle aufgeführten Kriterien erfüllt sein (UND-Verknüpfung).

Die in der Studie verwendeten RANO-Kriterien entsprechen dem klinischen Standard zum Zeitpunkt des Studienbeginns, welche gemäß Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung auch entsprechend umgesetzt wurde.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zur Gesamtansprechrates zeigt sich bei 52,1% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein PR, bei 2,7% ein CR. Im Kontrollarm war ein PR bei 13,5%, ein CR bei 2,7% der Patientinnen und Patienten zu beobachten. Insgesamt liegt ein statistisch signifikanter Vorteil in der Gesamtansprechrates von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der Carboplatin und Vincristin vor.

Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des klinischen Zustands durch das ärztliche Prüfpersonal:

Es lagen im Studienprotokoll nur Kriterien für eine Verschlechterung vor, nicht jedoch für eine Verbesserung. Demnach war bei einer Verringerung des K-/LPS um etwa 20 Punkte eine Verschlechterung des Gesundheitszustands gegeben. Wie aus der mündlichen Anhörung hervorging, lag die endgültige Beurteilung, ob eine Verschlechterung vorlag, jedoch beim ärztlichen Prüfpersonal. Aus den vorgelegten Analysen zeigt sich, dass die beobachteten Veränderungen im K-/LPS überwiegend 10 Punkte betrugten und somit nicht der 15% Skalenspannweite, wie im IQWiG Methodenpapier für komplexe Skalen definiert, entsprachen.

Eine Verbesserung/Verschlechterung des klinischen Zustands beruhte somit überwiegend auf der subjektiven Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Beurteilung des klinischen Zustands in Kenntnis der radiologischen Befunde erfolgte.

Aus den vorgelegten Daten geht weiterhin hervor, dass bei über 80% der Patientinnen und Patienten der Baseline-Wert bei 100 Punkten (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. Eine Verbesserung um 20 Punkte wäre in diesen Fällen nicht möglich gewesen.

Weiterhin war keine systematische Erfassung des K-/LPS durch das ärztliche Prüfpersonal über den gesamten Beobachtungszeitraum sichergestellt, da die Rücklaufquoten zu Woche 16 im Interventionsarm bei ca. 93% und demgegenüber im Vergleichsarm bei lediglich ca. 46% lagen. Aufgrund dieser relevanten Unsicherheiten lassen sich aus Sicht des G-BA die vorliegenden Daten zum Ansprechen anhand der RANO-Kriterien nicht mit hinreichender Sicherheit valide bewerten. Es wird daher kein für die Nutzenbewertung relevanter Vorteil für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib abgeleitet. Da es sich um den primären Endpunkt der Studie G2201 handelt, werden die vorgelegten Daten dargestellt.

Davon unbenommen wird das Ansprechen anhand der RANO-Kriterien im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein relevanter klinischer Parameter erachtet.

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie G2201 definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression erhoben mittels RANO-Kriterien oder dem Tod durch jedwede Ursache.

Unter Dabrafenib in Kombination Trametinib war das PFS im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Vincristin statistisch signifikant um 17,7 Monate verlängert.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der RANO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste.

Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinische Zustand anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (PS) durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben und beurteilt wurde.

Für die Beurteilung des klinischen Zustands gelten dieselben Unsicherheiten wie unter der Gesamtansprechrates beschrieben. Zudem reichte beim PFS das Vorliegen eines erfüllten Kriteriums aus, um als Krankheitsprogression gezählt zu werden. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung des klinischen Zustands vorlag und bei wie vielen eine Veränderung bei den bildgebenden Verfahren ausschlaggebend war. Darüber hinaus liegen keine (bewertbaren) Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zu patientenberichteten Endpunkten aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Diese Ergebnisse wären im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Es bleibt somit insbesondere unklar, inwieweit das verlängerte PFS unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in der Studie G2201 mit einem Vorteil hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik verbunden war.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – erhoben anhand der RANO-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität und / oder Lebensqualität verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher nicht herangezogen.

Symptomatik (PROMIS PGH 7+2)

Der Endpunkt Symptomatik der LGG-Kohorte der Studie G2201 wurde mittels PROMIS PGH 7+2 erhoben. Die Daten sind jedoch aufgrund einer Rücklaufquote < 70 % in einem Arm und großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %) nicht auswertbar.

Lebensqualität

Die Lebensqualität in der LGG-Kohorte der Studie G2201 wurde mittels PROMIS PGH 7+2 erhoben. Die Daten sind jedoch aufgrund einer Rücklaufquote < 70 % in einem Arm und großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %) jedoch nicht auswertbar.

Nebenwirkungen

In der Studie G2201 wurden sämtliche unerwünschten Ereignisse, die ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten, als UE gewertet.

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden keine Auswertungen unter Ausschluss von UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, vorgelegt. Es wurde ausschließlich die Progression des Tumors nicht als UE gewertet. Somit ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind.

Bei allen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG, sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm, traten UE auf.

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, welche als deutliche Verbesserung gewertet werden.

Im Detail zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei den spezifischen UE bezüglich der „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Leukozytenzahl erniedrigt“ sowie im Detail Vor- und Nachteile bei den UE von besonderem Interesse.

Insgesamt zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein deutlicher Vorteil von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber Carboplatin und Vincristin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen vergleichende Daten der LGG-Kohorte der pivotalen Studie G2201 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber Carboplatin und Vincristin vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Gesamtansprechen und zum Progressionsfreien Überleben vor, die anhand der RANO-Kriterien erhoben wurden. Aufgrund relevanter Unsicherheiten hinsichtlich der erhobenen Daten zum klinischen Zustand lassen sich diese Ergebnisse jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit valide bewerten.

Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels PROMIS PGH, sind nicht bewertbar.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich somit insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels PROMIS PGH, sind nicht bewertbar.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Vorteile bei den schweren UE und Abbrüchen aufgrund von UE vor, welche als deutliche Verbesserung bewertet werden. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei spezifischen UE.

In der Gesamtschau stellt der G-BA aufgrund der deutlichen Vorteile in den Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit LGG ohne vorherige Behandlung fest.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht insbesondere auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, multizentrischen, kontrollierten Studie G2201.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten auf die Relevanz der krankheitsspezifischen Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet verwiesen. In der Studie G2201 wurde diese jedoch nicht erhoben. Mit den RANO-Kriterien wurde ausschließlich der klinische Zustand mittels Karnofsky/Lansky-PS erhoben, welcher die krankheitsspezifische Symptomatik nicht abbildet. Verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen ebenfalls nicht vor.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

a) 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

a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Anwendungsgebiet niedriggradig maligne Gliome (LGG) mit BRAF-V600E-Mutation nach vorheriger Behandlung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der einarmigen Studie CTMT212X2101 (X2101) vorgelegt.

Studie X2101

Bei der Studie X2101 handelt es sich um eine zwischen Januar 2015 und Dezember 2020 durchgeführte offene, einarmige Studie bestehend aus 4 Teilen zur Untersuchung von Dabrafenib in Kombination Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierendem oder refraktären soliden Tumoren nach mindestens einer Vortherapie, wobei Teil C und D zur

Nutzenbewertung herangezogen werden, da ausschließlich diese größtenteils eine im Wesentlichen Fachinformations-konforme Kombination von Dabrafenib und Trametinib untersuchen. In die Studie X2101 wurden gemäß Fachinformation nur Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen.

Aus Teil C zur Dosisfindung bei Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600E-positiven soliden Tumoren und Teil D der Studie zur Evaluation von Sicherheit, Verträglichkeit und klinischer Aktivität von Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600E-positiven Tumoren sind insgesamt 36 Patientinnen und Patienten mit LGG (N = 34) und HGG (N = 2) für die Nutzenbewertung relevant (Teil C n = 16; Teil D n = 20). Von diesen 36 Patientinnen und Patienten erhielten 31 eine im Wesentlichen Fachinformations-konforme Dosierung.

Die Studie wurde in 16 Studienzentren in Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Bestimmung der sicheren und tolerierbaren Dosis von Trametinib für die Behandlung pädiatrischer Patienten und Patientinnen (inkl. UE).

Für die Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt vom 29.12.2020 herangezogen.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie X2101 definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für Patientinnen und Patienten nach vorheriger Behandlung des LGG liegen keine vergleichenden Daten vor, sodass sich auf Basis der Ergebnisse der Studie X2101 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen lässt.

Morbidität

Gesamtansprechrates

Die Gesamtansprechrates (ORR) in der Studie X2101 wurde analog der Studie G2201 erhoben. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte anhand der RANO-Kriterien durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee sowie durch das Prüfpersonal.

Die Kriterien zum Response Assessment Neuro-Oncology (RANO-Kriterien) umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden.

Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (PS) durch den Prüfarzt, wobei für Kinder unter 16 Jahren der Lansky-PS, für Kinder ≥ 16 Jahren der Karnofsky-PS erhoben wurde.

Die Gesamtansprechrates wurde analog zur Studie G2201 (siehe obige Ausführungen zum „Tumoransprechen“ in Patientengruppe a1)) operationalisiert.

Die Gesamtansprechrates lag bei 8 (25,8%) Patientinnen und Patienten.

Im Wesentlichen bestehen die oben genannten Unsicherheiten (siehe Ausführungen zum „Tumoransprechen“ zu Patientengruppe a1)) hinsichtlich der Schwellenwerte, der subjektiven Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal sowie der Rücklaufquoten.

Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie X2101 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

Die Gesamtansprechrates wird nur ergänzend dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie X2101 definiert als die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zur ersten dokumentierten Progression erhoben mittels RANO-Kriterien oder dem Tod durch jedwede Ursache.

Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinisch neurologische Status anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt erhoben und beurteilt wurde.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der RANO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste.

Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinische Status anhand des K-/LPS durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben und beurteilt wurde.

Im Wesentlichen bestehen die oben genannten Unsicherheiten (siehe Ausführungen zum „Progressionsfreien Überleben“ zu Patientengruppe a1)).

Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie X2101 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

Lebensqualität

In der Studie X2101 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie X2101 traten bei allen Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem LGG UE auf, bei 22 (61,1%) trat ein schweres und bei 15 (41,7%) trat ein SUE auf. Insgesamt haben 8 (22,2%) Patientinnen und Patienten die Studienmedikation aufgrund von UE abgebrochen.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit vorbehandeltem LGG treffen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen nicht vergleichende Daten der Studie X2101 bei Patientinnen und Patienten mit LGG und BRAF-V600E-Mutation nach vorheriger Behandlung zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesign ermöglichen diese Daten jedoch keine vergleichende Bewertung. In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Daten der einarmigen Studie X2101 zugrunde. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Somit wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.

- b) 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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Anwendungsgebiet hochgradig maligne Gliome (HGG) mit BRAF-V600E-Mutation wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der pivotalen Phase II Studie CDRB436G2201 (G2201) vorgelegt.

Studie G2201

Bei der Studie G2201 handelt es sich, wie oben beschrieben, um eine im Dezember 2017 begonnene multizentrische, offene Phase II Studie mit 2 Kohorten zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Kindern und Jugendlichen ab ≥ 12 Monate bis < 18 Jahre mit niedriggradig malignen (low-grade; LGG-Kohorte) und hochgradig malignen (high-grade, HGG-Kohorte) Gliomen und BRAF-V600E-Mutation. In die Studie G2201 wurden gemäß Fachinformation nur Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen.

Bei der HGG-Kohorte handelt es sich um den einarmigen Teil der Studie, bei welchem Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit einem rezidiviertem oder refraktärem BRAF-V600-Mutation-positiven HGG nach mindestens einer vorhergehenden Therapielinie untersucht wurde. Insgesamt wurden 41 Patientinnen und Patienten mit einem Karnofsky-/Lansky-Performance Score ≥ 50 % eingeschlossen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrage (ORR) mit einer Beurteilung der radiologischen Befunde durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee. Sekundäre Endpunkte wurden insbesondere zum Gesamtüberleben und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer der finale Datenschnitt vom 28.04.2023 vorgelegt, welcher für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie G2201 definiert als Zeitraum vom Therapiebeginn bis zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Es traten 17 (41,5%) Todesfälle auf. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Morbidität

Gesamtansprechrage

Die Gesamtansprechrage (ORR) war der primäre Endpunkt in der Studie G2201. Die die Beurteilung des Ansprechens erfolgte anhand der RANO-Kriterien durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee sowie durch das Prüfpersonal.

Die Kriterien zum Response Assessment Neuro-Oncology (RANO-Kriterien) umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden.

Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt, wobei für Kinder unter 16 Jahren der Lansky-PS, für Kinder über 16 Jahren der Karnofsky-PS erhoben wurde.

Die Gesamtansprechrates war der primäre Endpunkt der Studie G2201 und wurde wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Personen mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen.

Dabei wurde das vollständige Ansprechen wie folgt definiert:

- Vollständiges Verschwinden aller verstärkten messbaren und nicht messbaren Erkrankungen/ Läsionen auf kontrastmittelverstärkten MRT-Scans über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen.
- Keine neuen Läsionen und stabile oder verbesserte nicht verstärkte (T2/FLAIR-) Läsionen.
- Keine Einnahme von Steroiden oder nur physiologische Ersatzdosen.
- Stabiler oder verbesserter klinischer Zustand

Das partielle Ansprechen war folgendermaßen definiert:

- 50%-ige Reduktion aller messbaren Läsionen im Vergleich zum Ausgangswert für mindestens 4 Wochen.
- Kein Fortschreiten der nicht messbaren Erkrankung.
- Keine neuen Läsionen und stabile oder verbesserte nicht-verstärkte (T2/FLAIR-) Läsionen
- Kortikosteroiddosis durfte nicht höher als die Dosis zum Zeitpunkt des Baseline-Scans sein.
- Stabiler oder verbesserter klinische Zustand.

Erfolgt in beiden Fällen (CR und PR) 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird diese Reaktion nur als stabile Erkrankung gewertet. Zudem mussten für ein CR und PR alle aufgeführten Kriterien erfüllt sein (UND-Verknüpfung).

Die Gesamtansprechrates lag bei 23 (56,1%) Patientinnen und Patienten.

Im Wesentlichen bestehen die oben genannten Unsicherheiten (siehe Ausführungen zum „Tumoransprechen“ zu Patientengruppe a1)) hinsichtlich der Schwellenwerte, der subjektiven Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal sowie der Rücklaufquoten.

Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse zur HGG-Kohorte aus dem einarmigen Teil der Studie G2201 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

Da es sich um den primären Endpunkt der Studie G2201 handelt, wird dieser dennoch dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie G2201 definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache erhoben mittels RANO-Kriterien.

Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinisch neurologische Status anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt erhoben und beurteilt wurde.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die

Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der RAPNO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste. Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinische Status anhand des K-/LPS durch den Prüfarzt erhoben und beurteilt wurde.

Im Wesentlichen bestehen die oben genannten Unsicherheiten (siehe Ausführungen zum „Progressionsfreien Überleben“ zu Patientengruppe a1)).

Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse zur HGG-Kohorte aus dem einarmigen Teil der Studie G2201 keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

Lebensqualität

In der HGG-Kohorte der Studie G2201 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

In der Studie G2201 wurden sämtliche unerwünschten Ereignisse, die ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten, als UE gewertet.

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden keine Auswertungen unter Ausschluss von UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, vorgelegt. Es wurde ausschließlich die Progression des Tumors nicht als UE gewertet. Somit ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind.

Bei allen Patientinnen und Patienten traten UE auf. Schwere UE traten bei 28 (68,3%), SUE bei 30 (73,2%) Patientinnen und Patienten auf. Insgesamt brachen 2 (4,9%) Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aufgrund von UE ab.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen nicht vergleichende Daten der HGG-Kohorte der pivotalen Studie G2201 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des einarmigen Studiendesign ermöglichen diese Daten jedoch keine vergleichende Bewertung. In der Gesamtschau wird das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht-quantifizierbar eingestuft, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen einarmige Daten der Studie G2201 zur HGG-Kohorte zugrunde. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Somit wird die Aussagesicherheit mit einem Anhaltspunkt bewertet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Finlee mit dem Wirkstoff Dabrafenib.

Dabrafenib wurde in Kombination mit Trametinib als Orphan Drug 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 und zur 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, zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der teils vergleichenden pivotalen Phase II Studie G2201 zum Vergleich von Dabrafenib + Trametinib gegenüber Carboplatin + Vincristin (nur bei Patientinnen und Patienten mit LGG) und der einarmigen Studie X2101 vor.

Aus den vorgelegten Daten lassen sich insgesamt die folgenden Patientengruppen für die Nutzenbewertung definieren, welche sich in der Tumorentität und der zu betrachtenden Therapielinie unterscheiden:

a) 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

a1) Patientinnen und Patienten ohne vorherige Behandlung des LGG

a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

b) 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

zu a1)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der vergleichenden Kohorte der Phase II Studie G2201 vor. In dieser offenen, randomisierten, kontrollierten Studie wurden Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG 2:1 in den Behandlungs- (Dabrafenib + Trametinib) sowie den Kontrollarm (Carboplatin + Vincristin) randomisiert.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Gesamtansprechen und Progressionsfreies Überleben vor, die anhand der RANO-Kriterien erhoben wurden. Aufgrund relevanter Unsicherheiten hinsichtlich der erhobenen Daten zum klinischen Zustand lassen sich diese Ergebnisse jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit valide bewerten.

Die vorgelegten Daten zur Symptomatik mittels PROMIS PGH sind nicht bewertbar. Trotz der Relevanz der krankheitsspezifischen Symptomatik im Anwendungsgebiet wurde diese vorliegend nicht erhoben.

Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich somit insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile bei den schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zugunsten von Dabrafenib + Trametinib, welche als deutliche Verbesserung gewertet werden. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei spezifischen UE.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Die Aussagesicherheit für das festgestellte Ausmaß des Zusatznutzens wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

zu a2)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der nicht vergleichenden Studie X2101 vor.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

zu b)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der nicht vergleichenden HGG-Kohorte der Phase II Studie G2201 vor.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Diese sind allerdings mit Unsicherheiten behaftet.

Im Hinblick auf Patientengruppe a) finden Patientinnen und Patienten, welche eine erneute systemische Therapie benötigen, keine Berücksichtigung in der Untergrenze. In der Obergrenze erfolgt einerseits kein Ausschluss von verstorbenen oder geheilten Patientinnen und Patienten, andererseits finden Patientinnen und Patienten, die vor mehr als 10 Jahren diagnostiziert wurden, keine Berücksichtigung.

Im Hinblick auf Patientengruppe b) fehlen zum einen Literaturquellen zur Nachvollziehbarkeit der Anteilswerte. Zum anderen beziehen sich die vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Angaben zur 1-Jahres-Sterberate nur auf bestimmte histologische Subtypen und somit nicht auf alle Patientinnen und Patienten mit HGG beziehen. Weiterhin ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene implizite Gleichsetzung einer vorherigen Strahlen- und / oder Chemotherapie mit einem Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten nicht vom pharmazeutischen Unternehmer begründet und somit nicht nachvollziehbar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Finlee (Wirkstoff: Dabrafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/finlee-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dabrafenib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gliomen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie oder pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Vor der Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib muss bei Patientinnen und Patienten die BRAF-V600E-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Dosierung von Dabrafenib und Trametinib erfolgt jeweils in Abhängigkeit des Körpergewichts.

In den Fachinformationen zu Finlee und Spexotras (Stand jeweils Oktober 2024) sind Dosierungsempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 8 kg und ≥ 51 kg aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dabrafenib	kontinuierlich 2x tgl.	365	1	365
Trametinib	kontinuierlich 1x tgl.	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dabrafenib	20 – 150 mg	40 – 300 mg	4 x 10 mg – 30 x 10 mg	365	1460 x 10 mg – 10 950 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Trametinib	0,3 – 2 mg	0,3 – 2 mg	1 x 0,3 mg – 1 x 2 mg	365	365 x 0,3 mg – 365 x 2 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

- a) 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
und
- b) 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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dabrafenib	210 TSE	2 078,67 €	2,00 €	0 €	2 076,67 €
Trametinib	1 PLE	568,51 €	2,00 €	0 €	566,51 €
Abkürzungen: PLE =Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit

dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) 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

a1) Patientinnen und Patienten ohne vorherige Behandlung des LGG

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da im vorliegenden Beschluss ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel vom G-BA festgestellt wird:

Trametinib (Spexotras)

a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:

„Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet 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.“

„Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur 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.“

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Dabrafenib (Finlee); Finlee 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Stand: 02.10.2024

- b) 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

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:

„Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet 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.“

„Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur 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.“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Dabrafenib (Finlee); Finlee 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Stand: 02.10.2024

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 25. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dabrafenib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. August 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 26. September 2024 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2024 30. September 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und

**Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Dabrafenib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr, niedriggradig (LGG)/
höhergradig (HGG) nach mind. 1 Vortherapie; Kombination mit Trametinib**

Vom 17. Oktober 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. September 2024 (BAnz AT 08.11.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dabrafenib wie folgt ergänzt:**

Dabrafenib

Beschluss vom: 17. Oktober 2024
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2024
BAnz AT 03.12.2024 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):

Niedriggradig malignes Gliom

Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet 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.

Hochgradig malignes Gliom

Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Oktober 2024):

Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Dabrafenib ist 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Pädiatrische 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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib:

- a1) Patientinnen und Patienten ohne vorherige Behandlung des LGG

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

- b) Pädiatrische 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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Pädiatrische 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

- a1) Patientinnen und Patienten ohne vorherige Behandlung des LGG

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. August 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 26. September 2024, sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile in schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail überwiegend Vorteile bei spezifischen UE.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie G2201: multizentrische Phase II-Studie mit 2 Kohorten

Relevante Kohorte: nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit LGG; randomisiert kontrolliert

Dabrafenib + Trametinib vs. Carboplatin + Vincristin

Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 28. April 2023

Mortalität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben	73	n.e. [n.b.; n.b.] 0	37	n.e. [n.b.; n.b.] 1 (2,7)	- 0,13

Morbidität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben² (gemäß RANO ^b – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review)					
	73	24,9 [12,9; 31,6] 44 (60,3)	37	7,2 [2,8; 11,2] 26 (70,3)	0,36 [0,22; 0,59] < 0,001 AD = + 17,7 Monate

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtansprechrates^c (gemäß RANO ^b – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review)					
Gesamtansprechrates (ORR)	73	40 (54,8)	37	6 (16,2)	3,38 [1,58; 7,24] < 0,001
CR PR	73	2 (2,7) 38 (52,1)	37	1 (2,7) 5 (13,5)	-

² Daten aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers zu Dabrafenib vom 25. April 2024 zum finalen Datenschnitt.

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
PROMIS PGH 7+2	Keine bewertbaren Daten ^d				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
PROMIS PGH 7+2	Keine bewertbaren Daten ^d				

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)	73	0,3 [0,2; 0,4] 73 (100)	33	0,1 [0,1; 0,1] 33 (100)	HR [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	73	43,5 [13,9; n. a.] 34 (46,6)	33	9,7 [3,1; n. a.] 14 (42,4)	0,68 [0,35; 1,30] 0,24
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	73	28,6 [10,1; n. a.] 39 (53,4)	33	1,0 [0,7; 1,7] 31 (93,9)	0,16 [0,09; 0,29] < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	73	n. a. [n. a.; n. a.] 4 (5,5)	33	n. a. [11,3; n. a.] 8 (24,2)	0,13 [0,03; 0,50] < 0,001

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (9,6)	33	n. a. [1,9; n. a.]; 15 (45,5)	0,13 [0,05; 0,33] < 0,001
Anämie	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 8 (24,2)	n. a. < 0,001
Neutropenie	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (9,6)	33	n. a. [3,3; n. a.]; 10 (30,3)	0,21 [0,08; 0,58] 0,001
Thrombozytopenie	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1)	n. a. < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (4,1)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (12,1)	0,16 [0,03; 0,80] 0,01
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 3 (9,1)	0,81 [0,21; 3,15] 0,76
Untersuchungen	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 17 (23,3)	33	3,3 [1,6; n. a.]; 18 (54,5)	0,21 [0,10; 0,42] < 0,001
Neutrophilenzahl erniedrigt	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 4 (5,5)	33	n. a. [1,7; n. a.]; 16 (48,5)	0,08 [0,03; 0,24] < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 0 (0)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 5 (15,2)	n. a. < 0,001
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine signifikanten Unterschiede					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Toxizität mit Bezug zur Haut (UE unabhängig vom Schweregrad)	73	1,9 [1,0; 4,3]; 58 (79,5)	33	12,6 [9,7; n. a.];	2,66 [1,42; 4,99] 0,002

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib		Carboplatin + Vincristin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
				12 (36,4)	
Fieber (UE unabhängig vom Schweregrad)	73	3,3 [1,5; 9,7]; 56 (76,7)	33	n. a. [n. a.; n. a.]; 7 (21,2)	3,72 [1,68; 8,23] < 0,001
Neutropenie (UE unabhängig vom Schweregrad)	73	n. a. [40,5; n. a.]; 20 (27,4)	33	1,5 [0,9; 1,6]; 27 (81,8)	0,13 [0,07; 0,25] < 0,001
Neutropenie (schwere UE)	73	n. a. [n. a.; n. a.]; 10 (13,7)	33	1,9 [1,4; 2,1]; 25 (75,8)	0,09 [0,04; 0,19] < 0,001
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. Die Beurteilung der radiologischen Befunde erfolgte durch ein zentrales, unabhängiges Review-Komitee, die Bewertung des klinischen Zustands und der Teilkomponente Kortikoidsteroidverbrauch erfolgte nur durch die Prüferin bzw. durch den Prüfer.</p> <p>c. Primärer Endpunkt der Studie G2201</p> <p>d. Nicht auswertbar aufgrund zu geringer Rücklaufquoten in einem Arm (< 70 %)</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CR = complete response (vollständiges Ansprechen); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD = progressive disease (Krankheitsprogression); PR = partial response (partielleres Ansprechen); RR = relatives Risiko; SD = stable disease (stabile Erkrankung); vs. = versus</p>					

a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie X2101: 4-teilige, offene, einarmige Phase I/II-Studie

Relevante Teile C und D der Studie X2101; Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem LGG

Finaler Datenschnitt vom 29. Dezember 2020

Mortalität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamt mortalität		
	31 ^a	Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Progressionsfreies Überleben² (gemäß RANO ^b – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review)		
Patienten mit Ereignis	31 ^a	7 (22,6)

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtansprechrates² (gemäß RANO ^b – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review) – ergänzend dargestellt		
Gesamtansprechrates (ORR), n (%) [95%-KI]	31 ^a	8 (25,8) [11,9; 44,6]
CR		0 (0)
PR		8 (25,8)

Lebensqualität

In der Studie X2101 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt (ergänzend dargestellt)	36 ^c	36 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	36 ^c	15 (41,7)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	36 ^c	22 (61,1)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	36 ^c	8 (22,2)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 ^c	k. A.
Neutropenie	36 ^c	4 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 ^c	k. A.
Fieber	36 ^c	4 (11,1)
SUEs nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 ^c	k. A.
Fieber	36 ^c	7 (19,4)
UEs von besonderem Interesse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Fieber (schwere UE)	36 ^c	4 (11,1)
Neutropenie (schwere UE)	36 ^c	7 (19,4)

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Kardiale Ereignisse (UE unabhängig vom Schweregrad)	36 ^c	4 (11,1)
<p>a. N = 31 setzt sich zusammen aus 34 Personen mit LGG sowie aus 2 Personen mit HGG, wovon jedoch nur 31 Patientinnen und Patienten eine Dosierung weitestgehend gemäß Fachinformation erhalten haben.</p> <p>b. Die Beurteilung der radiologischen Befunde erfolgte durch ein zentrales, unabhängiges Review-Komitee, die Bewertung des klinischen Zustands und der Teilkomponente Kortikoidsteroidverbrauch erfolgte nur durch die Prüferin bzw. durch den Prüfer.</p> <p>c. Es liegen keine Daten für N = 31 vor, wodurch die Ergebnisse für N = 36 abgebildet werden.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CR = complete response (vollständiges Ansprechen); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD = progressive disease (Krankheitsprogression); PR = partial response (partielleres Ansprechen); RR = relatives Risiko; SD = stable disease (stabile Erkrankung); vs. = versus</p>		

- c) Pädiatrische 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie G2201: multizentrische Phase II-Studie mit 2 Kohorten

Relevante Kohorte: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit HGG; einarmig

Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 28. April 2023

Mortalität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamt mortalität		
Todesfälle	41	17 (41,5)
<i>Überlebensrate (%) [95%-KI]</i>		
6-Monate-Überlebensrate		87,4 [72,4; 94,6]
12-Monate-Überlebensrate		77,0 [60,4; 87,3]
24-Monate-Überlebensrate		61,0 [43,8; 74,4]
30-Monate-Überlebensrate		58,4 [41,3; 72,1]

Morbidität

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Progressionsfreies Überleben² (gemäß RANO ^a – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review)		
Patienten mit Ereignis	41	26 (65,9)

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtansprechen^b (gemäß RANO ^a – radiologische Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review)		
Gesamtansprechrates (ORR), n (%) [95%-KI]	41	23 (56,1) [39,7; 71,5]
CR		14 (34,1)
PR		9 (22,0)

Lebensqualität

In der HGG-Kohorte der Studie G2201 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	41	41 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	41	30 (73,2)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	41	28 (68,3)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	41	2 (4,9)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Erkrankungen des Nervensystems	41	13 (31,7)
Untersuchungen	41	7 (17,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41	6 (14,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41	5 (12,2)
SUEs nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Dabrafenib + Trametinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	41	17 (41,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41	6 (14,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41	6 (14,6)
UEs von besonderem Interesse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Toxizität mit Bezug zur Haut (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	35 (85,4)
Fieber (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	22 (53,7)
Blutungsereignisse (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	15 (36,6)
Neutropenie (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	13 (31,7)
Überempfindlichkeitsreaktion (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	8 (19,5)
Okuläre Ereignisse (UE unabhängig vom Schweregrad)	41	7 (17,1)
<p>a. Die Beurteilung der radiologischen Befunde erfolgte durch ein zentrales, unabhängiges Review-Komitee, die Bewertung des klinischen Zustands und der Teilkomponente Kortikoidsteroidverbrauch erfolgte nur durch die Prüferin bzw. durch den Prüfer.</p> <p>b. Primärer Endpunkt der Studie G2201</p>		
<p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CR = complete response (vollständiges Ansprechen); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PR = partial response (partielleres Ansprechen); RR = relatives Risiko; SD = stable disease (stabile Erkrankung); PD = progressive disease (Krankheitsprogression); vs. = versus</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Pädiatrische 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

ca. 6-91 Patientinnen und Patienten

- b) Pädiatrische 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

ca. 1–24 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Finlee (Wirkstoff: Dabrafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/finlee-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dabrafenib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gliomen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie oder pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Vor der Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib muss bei Patientinnen und Patienten die BRAF-V600E-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Pädiatrische 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

und

- b) Pädiatrische 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dabrafenib	14 437,80 € - 108 283,51 €
Trametinib	13 198,48 € - 87 989,85 €
Gesamt	27 636,28€ - 196 273,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Pädiatrische 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

a1) Patientinnen und Patienten ohne vorherige Behandlung des LGG

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da im vorliegenden Beschluss ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel vom G-BA festgestellt wird:

Trametinib (Spexotras)

a2) Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dabrafenib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Trametinib (Spexotras)

- b) Pädiatrische 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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dabrafenib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Trametinib (Spexotras)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Dabrafenib

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

17. Oktober 2024

Anwendungsgebiete des Beschlusses

Niedriggradig malignes Gliom: Dabrafenib (Finlee) in Kombination mit Trametinib wird angewendet 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.

Hochgradig malignes Gliom: Dabrafenib (Finlee) in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur 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.

Patientengruppe a2

Pädiatrische 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; Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung des LGG

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Trametinib (Spexotras)

Geltungsdauer der Benennung

Seit 17. Oktober 2024

Patientengruppe b

Pädiatrische 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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Trametinib (Spexotras)

Geltungsdauer der Benennung

Seit 17. Oktober 2024

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 03.12.2024 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 sowie zur 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, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. April 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Dabrafenib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 26. September 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dabrafenib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr, höhergradig (HGG) nach min



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dabrafenib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr, höhergradig (HGG) nach mind. 1 Vortherapie/ niedriggradig (LGG); Kombination mit Trametinib)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dabrafenib
- **Handelsname:** Finlee
- **Therapeutisches Gebiet:** Malignes Gliom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 3 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1055)

Modul 1

(PDF 451,18 kB)

Modul 2

(PDF 471,47 kB)

Modul 3A

(PDF 865,92 kB)

Modul 3B

(PDF 1,47 MB)

Modul 4A

(PDF 3,34 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 6,64 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1080/>

01.08.2024 - Seite 1 von 4

Anhang 4-H zu Modul 4A

(PDF 496,71 kB)

Modul 4B

(PDF 5,85 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,79 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 453,80 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 126,94 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2024
 - Mündliche Anhörung: 09.09.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dabrafenib - 2024-05-01-D-1055*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.09.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.05.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. September 2024 um 10:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dabrafenib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	21.08.2024
Servier Deutschland GmbH	07.08.2024
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	19.08.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Dr. Denzer-Lippmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Gartner-Freyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Schober	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Klein-Hessling	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Servier Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Weidl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)						
Hr. Prof. Dr. Witt	nein	ja	nein	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Kramm	nein	ja	nein	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	21.08.2024
Stellungnahme zu	Dabrafenib (Finlee®): 2024-05-01-D-1055
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Liste der Abkürzungen

ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BM	Brain metastases (Hirnmetastasen)
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
Cavg	Average concentration (Steady-State-Durchschnittskonzentration)
CBR	Clinical benefit rate (klinische Nutzenrate)
CMQ	Customized MedDRA Query
CR	Complete response (vollständiges Ansprechen)
CRF	Case Report Form (Fallberichtsbogen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HGG	High-grade glioma (hochgradig malignes Gliom)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LGG	Low-grade glioma (niedriggradig malignes Gliom)
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
NANO	Neurologic Assessment in Neuro-Oncology
n.b.	Nicht berechenbar
n.e.	Nicht erreicht
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PGH-7+2	Pediatric Global Health 7+2
pHGG	Pediatric high-grade glioma (pädiatrisches HGG)
pLGG	Pediatric low-grade glioma (pädiatrisches LGG)
PopPK	Populationspharmakokinetik
PR	Partial response (partiellies Ansprechen)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Term
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RAPNO	Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology

RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Risk Ratio
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZNS	Zentralnervensystem

Einführung

Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“ und zugelassen in Kombination mit Trametinib (Spexotras®) für die Behandlung von [1, 2]:

- 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: pädiatrisches LGG, **pLGG**);
- 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: pädiatrisches HGG, **pHGG**).

Pädiatrische Gliome sind sehr seltene Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS), die abhängig vom Malignitätsgrad als niedrig- (pLGG) bzw. hochgradig maligne (pHGG) eingestuft werden:

- **pLGG** wachsen meist langsam, können in der Folge jedoch wichtige ZNS-Funktionen beeinträchtigen und auch lebensbedrohlich werden [3, 4].
- **pHGG** wachsen schnell und aggressiv. Die Prognose ist äußerst schlecht. Das mediane Gesamtüberleben nach Diagnose beträgt nur zwischen 6 und 28 Monate [5-7].

a. Ziel der Behandlung in beiden Anwendungsgebieten ist es, das Überleben zu verlängern und zugleich Schäden durch Tumor und Therapie so gering wie möglich zu halten. Wenn möglich, erfolgt zunächst eine radikale Tumoresektion [4, 5].

- Wächst ein nicht oder nur teilweise reseziertes **pLGG** weiter, ist eine Chemotherapie mit Carboplatin und Vincristin indiziert mit dem Ziel, die neurotoxische Strahlentherapie möglichst lange hinauszuzögern [3, 8]. Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem pLGG zeigen jedoch ein nur geringes Ansprechen auf die Chemotherapie, ihre Prognose ist deutlich schlechter als die von Patienten ohne BRAF-Mutation [9-11].
- **pHGG**-Patienten erhalten nach der Resektion eine Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie. Mehr als 80 % der Patienten erleiden jedoch ein Rezidiv. Für diese Patienten sowie bei therapierefraktärer Erkrankung stehen keine standardisierten Therapieoptionen mehr zur Verfügung [5]. Die Ansprechraten unter den im Rahmen individueller Therapieversuche eingesetzten Behandlungen liegen nur zwischen 0 % und 15,8 % [12, 13].

Die Nutzenbewertung beruht auf der pivotalen Zulassungsstudie G2201, in der Dabrafenib + Trametinib bei Patienten der Zielpopulation in zwei Kohorten evaluiert wurde [12-15]:

- In der randomisierten **LGG-Kohorte** (Tabelle 1) wurde Dabrafenib + Trametinib mit der Chemotherapie Carboplatin + Vincristin verglichen. Basierend auf der Tumorevaluation mittels RANO-Kriterien ergaben sich statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie für das Tumoransprechen (u.a. für die Gesamtansprechrate [ORR]: 54,8 % vs. 16,2 %; $p < 0,001$) sowie für das PFS (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,22; 0,59]; $p < 0,001$). Zugleich zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib bei den Gesamtraten der schweren UE und Abbrüche wegen UE sowie bei der Mehrzahl der spezifischen UE, u.a. hinsichtlich Myelosuppression, gastrointestinaler Toxizität, Neurotoxizität und Haarausfall, die die typischen und sehr belastenden Nebenwirkungen einer Platin-basierten Chemotherapie darstellen.
- Die Ergebnisse der einarmigen **HGG-Kohorte** (Tabelle 2) ergaben mit einer ORR von 56,1 %, einem medianen PFS von 9,0 Monaten sowie einem 4-Jahres-OS von 55,1 % bei guter Verträglichkeit eine deutliche Verbesserung gegenüber den in der Literatur berichteten Ergebnissen von Patienten mit refraktärem bzw. rezidivierten pHGG.

Basierend auf den Ergebnissen der LGG-Kohorte attestiert der G-BA Dabrafenib + Trametinib positive Effekte bei der Verträglichkeit. Die mittels RANO-Kriterien erhobenen Endpunkte „Tumoransprechen“ und „PFS“ zieht er jedoch nicht für die Bewertung heran, da er diese als nicht patientenrelevant ansieht [16, 17]. Hierzu sowie zu weiteren in der Bewertung adressierten spezifischen Aspekten wird im Folgenden Stellung genommen.

Zusammenfassung

Die in der Studie G2201 erhobenen Endpunkte „Tumoransprechen“ und „PFS“ sind als patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da

- bei der Erhebung mittels RANO-Kriterien neben radiographischen Verfahren der klinische Status sowie der Verbrauch an Kortikosteroiden berücksichtigt werden;
- auch radiographisch festgestellte Tumorveränderungen in der vorliegenden spezifischen Behandlungssituation aufgrund der sensiblen Lage der Tumoren im ZNS sowie der limitierten, potenziell stark belastenden und mit Folgeschäden verbundenen Therapieoptionen (Strahlentherapie) eine besondere Relevanz haben – insbesondere für pädiatrische Patienten, die ausgesprochen vulnerabel gegenüber tumor- und therapiebedingten Folgeschäden sind;
- der G-BA die mittels RANO-Kriterien erhobene Progression von ZNS-Metastasen in einem früheren Verfahren bereits als patientenrelevanten Endpunkt akzeptiert hat;
- weitere für die LGG-Kohorte durchgeführte Analysen unter Ausschluss radiographischer Verfahren die statistisch signifikanten Vorteile von Dabrafenib + Trametinib bestätigen;
- die RANO-Kriterien in den verwendeten Operationalisierungen auch bei Kindern regelhaft eingesetzt werden und valide Aussagen zu den betrachteten Endpunkten erlauben.

Stellungnahme zu weiteren spezifischen Aspekten:

1. Es ist nicht davon auszugehen, dass die vom G-BA kritisierten, teils von der Fachinformation abweichenden Dosierungsregime sowie Applikationsformen in der Studie G2201 einen Effekt auf Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe haben. So zeigt die Populationspharmakokinetik-Analyse, dass beide Dosierungsregimes sowie die altersgerechte flüssige und die bei älteren Kindern teilweise verwendete feste Applikationsform im Wesentlichen vergleichbar sind und zu Wirkstoffkonzentrationen innerhalb des Zielexpositionsbereichs führen. Demzufolge hat die EMA das vereinfachte Dosisregime für beide Wirkstoffe zugelassen.
2. Trotz der vorliegenden besonderen Behandlungssituation (sehr seltene ZNS-Tumoren bei pädiatrischen Patienten) wurde für die LGG-Kohorte ein randomisierter Vergleich gegenüber der Standardchemotherapie vorgelegt. Dabei sind die Effekte von Dabrafenib + Trametinib derart groß, dass auch bei der durch die Seltenheit der Erkrankung bedingten, vergleichsweise kleinen Patientenzahl statistisch signifikante Vorteile gezeigt werden konnten.
3. Die vorgelegten Auswertungen zu UE sind valide. Weitere Analysen ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse sind nicht notwendig, da ein Krankheitsprogress gemäß Studienprotokoll nicht als UE erfasst wurde und die vorgelegten Auswertungen deshalb keine UE umfassen, die auf einen Progress der Grunderkrankung zurückzuführen sind.
4. Der Zusatznutzen, den der G-BA für die LGG-Kohorte bei der Gesamtrate der schweren UE sieht, ist mit hoher Aussagesicherheit festzustellen, da das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt aufgrund der objektiven Erhebung trotz der fehlenden Verblindung gemäß der

Methodik des IQWiG als gering einzustufen ist und die 4 unbehandelten Patienten im Chemotherapie-Arm – wie die Sensitivitätsanalysen zeigen – die Ergebnisse nicht beeinflussen.

Fazit

Für Patienten mit **pLGG** (Tabelle 1) ist mit hoher Aussagesicherheit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin abzuleiten. Dieser ergibt sich zum einen aus dem beträchtlichen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie „Morbidity“ basierend auf den Vorteilen von Dabrafenib + Trametinib beim Tumorsprechen und PFS. Das zeigen sowohl die im Dossier vorgelegten Analysen als auch die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen unter Ausschluss radiographischer Verfahren. Zum anderen ist der beträchtliche Zusatznutzen begründet durch den Vorteil in der Kategorie „Verträglichkeit“, der sich aus der bedeutsamen Vermeidung schwerer sowie anderer Nebenwirkungen durch Dabrafenib + Trametinib ergibt.

Für Patienten mit **pHGG** (Tabelle 2) ist basierend auf der Gesamtansprechrate von 56,1 % ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib in der Kategorie „Morbidity“ abzuleiten. Da in der vorliegenden Indikation keine Hinweise auf Spontanremissionen vorliegen, kann dieses Ergebnis direkt dem Therapieeffekt von Dabrafenib + Trametinib zugeordnet und somit unabhängig vom Vorliegen einer Kontrollgruppe interpretiert werden. Gestützt wird der beträchtliche Zusatznutzen bei der Morbidity außerdem durch positive Effekte bei Mortalität und Verträglichkeit, die jedoch nicht quantifizierbar sind, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung der mittels RANO-Kriterien erhobenen Endpunkte „Tumoransprechen“ und „PFS“</p> <p>Die Beurteilung von Tumoransprechen und PFS erfolgte in der pivotalen Zulassungsstudie G2201 anhand der Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)-Kriterien [18]. Für die LGG-Kohorte wurden dabei die RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome, für die HGG-Kohorte die RANO-Kriterien für hochgradig maligne Gliome verwendet. Beide berücksichtigen neben radiographischen Verfahren auch den klinischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden [19, 20]. Die Beurteilung erfolgte durch die Prüfarzte sowie verblindet durch zentrales unabhängiges Review. Als zentrale Operationalisierung des Tumoransprechens wurde die Gesamtansprechrates erhoben, die als primärer Endpunkt sowohl für LGG- als auch HGG-Kohorte diente und definiert war als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen (complete response, CR) oder partiellen Ansprechen (partial response, PR). Die klinische Nutzenrate erfasst zusätzlich den Anteil der Patienten mit einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen, während die zeitadjustierte Analyse der Zeit bis zum Ansprechen (CR oder PR) den unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen Rechnung trägt [18].</p> <p>Die im Dossier gezeigten Vorteile von Dabrafenib + Trametinib bei Tumoransprechen und PFS zieht der G-BA jedoch nicht für die Bewertung heran [16, 17], da beide Endpunkte in den verwendeten Operationalisierungen nicht patientenrelevant seien. Des Weiteren verweist er auf Einschränkungen bei der Validität der verwendeten Kriterien und kritisiert, dass der klinische Status – abweichend von der Definition der RANO-Kriterien in der</p>	<p><i>Gesamtansprechrates</i></p> <p>Die Gesamtansprechrates (ORR) war der primäre Endpunkt in der Studie G2201. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte anhand der RANO-Kriterien durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee sowie durch das Prüfpersonal.</p> <p>Die Kriterien zum Response Assessment Neuro-Oncology (RANO) umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden.</p> <p>Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt, wobei für Kinder unter 16 Jahren der Lansky-PS, für Kinder ≥ 16 Jahren der Karnofsky-PS erhoben wurde.</p> <p>Die Gesamtansprechrates wurde wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Personen mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen <p>Dabei wurde das vollständige Ansprechen wie folgt definiert:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Literatur [20] – in der Studie G2201 bei der Bewertung der CR nicht berücksichtigt worden sei.</p> <p>Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass der klinische Status in der Studie G2201 auch bei der Bewertung der CR berücksichtigt wurde. Sowohl im statistischen Analyseplan (SAP) als auch im Case Report Form (CRF) ist klar vorgegeben, dass die Kriterien für eine CR nur dann erfüllt sind, wenn neben den radiographischen Kriterien und der fehlenden Einnahme von Kortikosteroiden auch eine Verbesserung oder Stabilisierung des klinischen Status vorliegt (Tabelle 3 und Tabelle 4) [21, 22]. Die in der Studie G2201 verwendete Operationalisierung des Tumoransprechens entspricht somit den in der Literatur definierten RANO-Kriterien [20].</p> <p>Im Folgenden wird außerdem gezeigt, dass die mittels RANO-Kriterien erhobenen Endpunkte „Tumoransprechen“ und „PFS“ in der vorliegenden Indikation sowohl patientenrelevant als auch valide sind und die bedeutsamen Vorteile von Dabrafenib + Trametinib deshalb uneingeschränkt bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden müssen.</p> <p><u>Patientenrelevanz der Endpunkte „Tumoransprechen“ und „PFS“</u></p> <p>Die fehlende Patientenrelevanz von Tumoransprechen und PFS begründet der G-BA mit der Erhebung mittels bildgebender Verfahren und dem dadurch bedingten fehlenden Bezug zur Symptomatik der betroffenen Patienten [16, 17].</p> <p>In diesem Zusammenhang muss zunächst betont werden, dass die RANO-Kriterien mit dem klinischen Status und dem Verbrauch an Kortikosteroiden auch zwei Komponenten erfassen, die der G-BA als unmittelbar patientenrelevant einstuft [16, 17, 23, 24]. Demgemäß hat der G-BA im Rahmen anderer Bewertungsverfahren mit dem Verweis auf die Berücksichtigung des klinischen Zustands sowie des Kortikosteroidverbrauchs die</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Verschwinden aller messbaren und nicht messbaren Läsionen für mindestens 4 Wochen im MRT-Scan und keine neuen Läsionen • Keine Einnahme von Steroiden oder nur physiologische Ersatzdosen • Stabiler oder verbesserter klinischer Zustand <p>Das partielle Ansprechen war folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50%ige Reduktion aller messbaren Läsionen im Vergleich zum Ausgangswert für mindestens 4 Wochen • Kein Fortschreiten der nicht messbaren Erkrankung und keine neuen Läsionen. • Kortikosteroiddosis durfte nicht höher als die Dosis zum Zeitpunkt des Baseline-Scans sein • Stabiler oder verbesserter klinische Zustand <p>Erfolgt in beiden Fällen (CR und PR) 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird dies nur als stabile Erkrankung gewertet. Zudem mussten für ein CR und PR alle aufgeführten Kriterien erfüllt sein (UND-Verknüpfung).</p> <p>Die in der Studie verwendeten RANO-Kriterien entsprechen dem klinischen Standard zum Zeitpunkt des Studienbeginns, welche gemäß Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung auch entsprechend umgesetzt wurde.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verwendung der RANO-Kriterien für ZNS-Läsionen gefordert [25, 26]. Auch in der vorliegenden Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass die im Rahmen der RANO-Kriterien erfasste Verbesserung bzw. Verschlechterung des klinischen Status patientenrelevant ist [16, 17].</p> <p>Darüber hinaus schließt die Verwendung radiographischer Verfahren die Patientenrelevanz des Endpunktes keinesfalls grundsätzlich aus. So hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Alectinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms die mittels RANO-HGG-Kriterien erhobene Zeit bis zum ZNS-Progress, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Krankheitsprogress im ZNS verursacht durch ZNS-Metastasen, als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt eingestuft. Auch hier enthielt die Bewertung die in den RANO-Kriterien verankerte radiographische Komponente. Begründet wurde die Akzeptanz dieses Endpunktes mit der besonderen klinischen Relevanz eines (radiographisch erfassten) ZNS-Progresses, der unter anderem durch die limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation, Radiochirurgie bzw. Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen bedingt ist, „welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen“ [27].</p> <p>Auch in den vorliegend betrachteten Anwendungsgebieten haben Tumoransprechen und -progress eine besondere klinische Relevanz für die betroffenen Patienten, bedingt durch die folgenden für das pädiatrische Gliom spezifischen Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Die sensible Lage des Tumors im ZNS</i> Da der knöchernen Schädel und der Rückenmarkskanal nur wenig zusätzlichen Raum für einen wachsenden Tumor bieten, können bei ZNS-Tumoren selbst kleinste Veränderungen des Tumolvolumens zu einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes sowie einer damit verbundenen dauerhaften Einschränkung von ZNS- 	<p>Bei Betrachtung der Ergebnisse zur Gesamtansprechrate zeigt sich bei 52,1% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein PR, bei 2,7% ein CR. Im Kontrollarm war ein PR bei 13,5%, ein CR bei 2,7% der Patientinnen und Patienten zu beobachten. Insgesamt liegt ein statistisch signifikanter Vorteil in der Gesamtansprechrate von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der Carboplatin und Vincristin vor.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des klinischen Zustands durch das ärztliche Prüfpersonal:</p> <p>Es lagen im Studienprotokoll nur Kriterien für eine Verschlechterung vor, nicht jedoch für eine Verbesserung. Demnach war bei einer Verringerung des K-/LPS um etwa 20 Punkte eine Verschlechterung des Gesundheitszustands gegeben. Wie aus der mündlichen Anhörung hervorging, lag die endgültige Beurteilung, ob eine Verschlechterung vorlag, jedoch beim ärztlichen Prüfpersonal. Aus den vorgelegten Analysen zeigt sich, dass die beobachteten Veränderungen im K-/LPS überwiegend 10 Punkte betragen und somit nicht der 15% Skalenspannweite, wie im IQWiG Methodenpapier für komplexe Skalen definiert, entsprachen.</p> <p>Eine Verbesserung/Verschlechterung des klinischen Zustands beruhte somit überwiegend auf der subjektiven Beurteilung durch das ärztliche</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Funktionen führen bzw., wenn lebenswichtige Hirnfunktionen betroffen sind, sogar unmittelbar lebensbedrohlich werden [4, 5]. Die lokale Tumorkontrolle und die Verhinderung der Progression sind deshalb von höchster klinischer Relevanz für die Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Die limitierten, potenziell stark belastenden und mit Folgeschäden verbundenen Therapiemöglichkeiten</i> <p>Bei Tumorprogress bzw. fehlender Tumorkontrolle stehen für die betroffenen Kinder nur noch äußerst limitierte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, die ihrerseits in einer erheblichen Morbidität resultieren können. So ist die Strahlentherapie, die bei pLGG-Patienten nach Versagen der Chemotherapie als Therapieoption verbleibt, mit einem hohen Risiko für neurokognitive und -endokrine Folgeschäden, schwerwiegende vaskuläre Komplikationen wie Hirnblutung und Schlaganfall sowie Sekundärneoplasien belastet und kann sogar zum Tod führen [3, 28, 29]. Dementsprechend raten Leitlinien dazu, den Einsatz einer Strahlentherapie bei pLGG-Patienten so lange wie möglich hinauszuzögern [3, 8]. Bei pHGG-Patienten muss aufgrund der geringen Überlebenswahrscheinlichkeit sowie der sehr belastenden und teils irreversiblen Nebenwirkungen der eingesetzten Chemo- bzw. Strahlentherapien sehr sorgsam erwogen werden, ob überhaupt noch eine weitere Behandlung erfolgen oder das betroffene Kind nur noch palliativ versorgt werden soll, um zumindest die Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit nicht unnötig einzuschränken [5].</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Die spezielle Population der besonders vulnerablen pädiatrischen Patienten</i> <p>Die Verhinderung möglicher Schäden durch Tumor und/oder Therapie ist für die vorliegend betrachtete spezielle Population der pädiatrischen Patienten von besonderer Bedeutung. So sind die Patienten aufgrund der noch nicht</p>	<p>Prüfpersonal. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Beurteilung des klinischen Zustands in Kenntnis der radiologischen Befunde erfolgte.</p> <p>Aus den vorgelegten Daten geht weiterhin hervor, dass bei über 80% der Patientinnen und Patienten der Baseline-Wert bei 100 Punkten (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. Eine Verbesserung um 20 Punkte wäre in diesen Fällen nicht möglich gewesen.</p> <p>Weiterhin war keine systematische Erfassung des K-/LPS durch das ärztliche Prüfpersonal über den gesamten Beobachtungszeitraum sichergestellt, da die Rücklaufquoten zu Woche 16 im Interventionsarm bei ca. 93% und demgegenüber im Vergleichsarm bei lediglich ca. 46% lagen.</p> <p>Aufgrund dieser relevanten Unsicherheiten lassen sich aus Sicht des G-BA die vorliegenden Daten zum Ansprechen anhand der RANO-Kriterien nicht mit hinreichender Sicherheit valide bewerten. Es wird daher kein für die Nutzenbewertung relevanter Vorteil für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib abgeleitet. Da es sich um den primären Endpunkt der Studie G2201 handelt, werden die vorgelegten Daten dargestellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abgeschlossenen Hirnentwicklung besonders vulnerabel gegenüber tumor- bzw. behandlungsbedingten Folgeschäden [4, 5, 30]. Im Anwendungsgebiet „pLGG“ muss zudem berücksichtigt werden, dass die Patienten aufgrund ihres noch jungen Alters und der vergleichsweise guten Überlebensprognose möglicherweise über einen sehr langen Zeitraum mit den Auswirkungen dieser Spätfolgen leben müssen [9]. Bei allen therapeutischen Überlegungen steht deshalb der Funktionserhalt des ZNS sowie die andauernde Teilhabe der Kinder am alltäglichen Leben im Mittelpunkt, d.h. insbesondere irreversible Folgeschäden sind, wenn immer möglich, zu vermeiden [3].</p> <p>Aufgrund der Berücksichtigung von klinischem Status und Kortikosteroidverbrauch bei der Endpunktdefinition sowie der besonderen Relevanz einer radiographisch erhobenen Tumorveränderung in der vorliegenden besonderen Behandlungssituation sind die mittels RANO-Kriterien erhobenen Endpunkte „Tumoransprechen“ und „PFS“ somit als patientenrelevante Morbiditätsendpunkte für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p><u>Vorlage weiterer Analysen unter Ausschluss radiographischer Verfahren</u></p> <p>Unterstützend legt Novartis außerdem weitere Analysen zu den Endpunkten „Tumoransprechen“ und „PFS“ ohne Berücksichtigung der mittels Radiographie erhobenen Daten vor. In Bezug auf den im Rahmen der RANO-Kriterien erfassten klinischen Status wurden außerdem ausschließlich die beiden Zustände „Verbesserung des klinischen Status“ und „Verschlechterung des klinischen Status“ berücksichtigt, die der G-BA im Gegensatz zu einer Stabilisierung des klinischen Status im vorliegenden Anwendungsgebiet als</p>	<p>Davon unbenommen wird das Ansprechen anhand der RANO-Kriterien im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein relevanter klinischer Parameter erachtet.</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie G2201 definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression erhoben mittels RANO-Kriterien oder dem Tod durch jedwede Ursache.</p> <p>Unter Dabrafenib in Kombination Trametinib war das PFS im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Vincristin statistisch signifikant um 17,7 Monate verlängert.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der RANO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste.</p> <p>Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie ihren</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevant ansieht [16, 17]. Ausgewertet wurden die folgenden Operationalisierungen¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> <p><i>Tumoransprechen:</i></p> <p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status; gemäß den Vorgaben der RANO-Kriterien musste außerdem eine stabile oder gegenüber der Baseline-Visite reduzierte bzw. keine Kortikosteroiddosis vorliegen und das Ansprechen in einer zweiten Visite nach ≥ 4 Wochen bestätigt werden.</p> <p>Zusätzlich wurde außerdem eine zeitadjustierte Auswertung der Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status gemäß der oben beschriebenen Definition vorgelegt.</p> <p><i>PFS:</i></p> <p>Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Status, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung des klinischen Status oder dem Tod durch jedwede Ursache.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Analyse bestätigen die im Dossier beschriebenen Effekte mit statistisch signifikanten Vorteilen von Dabrafenib + Trametinib (Tabelle 5) [31]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <p><i>Tumoransprechen:</i></p> <p>Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status war im Dabrafenib + Trametinib-Arm mehr als 5-mal so hoch wie im Chemotherapie-Arm (31,5 % vs. 5,4 %). Dies entspricht einem klinisch bedeutsamen, statistisch</p> 	<p>Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinische Zustand anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (PS) durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben und beurteilt wurde.</p> <p>Für die Beurteilung des klinischen Zustands gelten dieselben Unsicherheiten wie unter der Gesamtansprechrategie beschrieben. Zudem reichte beim PFS das Vorliegen eines erfüllten Kriteriums aus, um als Krankheitsprogression gezählt zu werden. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung des klinischen Zustands vorlag und bei wie vielen eine Veränderung bei den bildgebenden Verfahren ausschlaggebend war. Darüber hinaus liegen keine (bewertbaren) Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zu patientenberichteten Endpunkten aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Diese Ergebnisse wären im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Es bleibt somit insbesondere unklar, inwieweit das verlängerte PFS unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in der Studie G2201 mit einem Vorteil</p>

¹ Weitere Analysen ohne Berücksichtigung der Kortikosteroiddosis bzw. basierend auf einer nicht bestätigten Verbesserung werden ebenfalls mit der vorliegenden Stellungnahme vorgelegt [31].

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>signifikanter Vorteil von Dabrafenib + Trametinib (RR [95 %-KI]: 5,83 [1,45; 23,39]; p = 0,002).</p> <p>Auch das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse, der Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status, bestätigt die statistisch signifikante Überlegenheit von Dabrafenib + Trametinib (HR [95 %-KI]: 6,09 [1,44; 25,83]; p = 0,005) (Abbildung 1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <p><i>PFS:</i></p> <p>Für die Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Status ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Dabrafenib + Trametinib (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,10; 0,85]; p = 0,017) (Abbildung 2). Eine klinische Verschlechterung trat dabei nur bei 8,2 % der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm auf, während dies bei 21,6 % der Patienten im Chemotherapie-Arm der Fall war.</p> <p>Auch ohne Berücksichtigung der Ergebnisse radiographischer Verfahren bleiben die statistisch signifikanten Vorteile von Dabrafenib + Trametinib somit erhalten. Die im Rahmen der Stellungnahme durchgeführten Analyse stützen somit die im Dossier vorgelegten Effekte und bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib, den Novartis basierend auf den Vorteilen von Dabrafenib + Trametinib bei Tumoransprechen und PFS in der Kategorie „Morbidity“ abgeleitet hat.</p> <p><u>Validität der Endpunkte „Tumoransprechen“ und „PFS“</u></p> <p>Die Validität der Endpunkte „Tumoransprechen“ und „PFS“ stuft der G-BA als unklar ein [16, 17]. So unterschieden sich die für Erwachsene entwickelten RANO-Kriterien zum Teil von den für die pädiatrische Population entwickelte Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO)-Kriterien und es sei daher unklar, ob die RANO-Kriterien für Kinder ausreichend valide sind. Des Weiteren kritisiert der G-BA die Erhebung des klinischen Status</p>	<p>hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik verbunden war.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – erhoben anhand der RANO-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität und / oder Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der Studie G2201 mittels Lansky bzw. Karnofsky Performance Score, der jeweils bei Patienten in einem Alter von < 16 Jahren bzw. ≥ 16 Jahren zum Einsatz kam. So würden die beiden Instrumente zwar in der Publikation zu den RAPNO-Kriterien beim pHGG zur Erhebung des klinischen Zustands empfohlen, jedoch sei im Rahmen der RANO-Kriterien ein eigenes Instrument, die Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO)-Scale, entwickelt worden, da laut den Autoren der Publikation unklar sei, ob der Karnofsky Performance Score hinreichend änderungssensitiv sei und den neurologischen Zustand ausreichend erfassen könne.</p> <p>Seit der Publikation der RANO-Kriterien für das HGG im Jahr 2010 adaptiert die RANO Working Group regelmäßig radiologische Kriterien, um Therapieeffekte bei verschiedenen Tumoren im Gehirn zu messen und unter Studienbedingungen vergleichbar zu machen [32]. Beispiele für Anpassungen der RANO-Kriterien sind die RANO-LGG-Kriterien aus dem Jahr 2017 [20] sowie die RANO 2.0-Kriterien aus dem Jahr 2023 [33]. Spezielle Empfehlungen zur Therapiebeurteilung bei pädiatrischen ZNS-Tumoren in klinischen Studien und Richtlinien für die Bildgebung (RAPNO-Kriterien) wurden erst im Jahr 2020 durch die RAPNO-Arbeitsgruppe publiziert [34, 35].</p> <p>Zum Zeitpunkt der Protokollerstellung für die Studie G2201 und des Einschlusses des ersten Patienten im Dezember 2017 waren somit die RANO-LGG- und RANO-HGG-Kriterien die bestmöglich verfügbaren und etablierten Bewertungsinstrumente zur Tumorevaluation beim pLGG und pHGG [20, 36]. Noch heute finden die RANO-Kriterien in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit ZNS-Tumoren häufiger Anwendung als die RAPNO-Kriterien [37-41]. Zudem konnte in Studien zu Tovorafenib [38] und Everolimus [41] bei Kindern mit LGG gezeigt werden, dass die Ansprechraten bei der Anwendung der RANO- und RAPNO-Kriterien vergleichbar sind. Auch bei der Nutzenbewertung von Alectinib hat der G-BA die Erhebung der Zeit bis zum ZNS-Progress von Hirnmetastasen mittels RANO-</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HGG-Kriterien akzeptiert [27], obwohl während des Studienverlaufs RANO-Kriterien spezifisch für Hirnmetastasen (RANO-brain metastases [BM]-Kriterien) veröffentlicht wurden [27].</p> <p>Neben den radiographischen Verfahren erfassen RANO- und RAPNO-Kriterien auch den klinischen Zustand der Patienten. Der Lansky bzw. Karnofsky Performance Score wird regelhaft in klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten verwendet und korreliert mit dem Gesamtüberleben [42]. Dementsprechend empfehlen die Autoren der RANO-HGG- sowie der RAPNO-Kriterien den Lansky bzw. Karnofsky Performance Score zur Beurteilung des klinischen Zustandes [34, 36]. Dagegen ist die NANO-Scale, welche von der NANO-Arbeitsgruppe entwickelt wurde [43] und von den Autoren der aktualisierten RANO-Kriterien aus dem Jahr 2017 zur Erfassung des klinischen Zustands diskutiert wird [20], noch wenig etabliert. So stellen die Autoren in der aktuell überarbeiteten Version RANO 2.0 fest, dass die formale Einbeziehung der NANO-Scale in die RANO-Kriterien weitere Validierungsstudien erfordere und empfehlen zur Bewertung der klinischen Verschlechterung im Rahmen von RANO 2.0 den Karnofsky Performance Score [33].</p> <p>Insgesamt wurden in der Studie G2201 die gut etablierten RANO-Kriterien umgesetzt. Diese werden bei Kindern regelhaft eingesetzt und liefern vergleichbare Ergebnisse bei Patienten mit pLGG wie die inzwischen publizierten RAPNO-Kriterien. Auch der im Rahmen der Studie verwendete Lansky bzw. Karnofsky Performance Score wird regelhaft in klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten verwendet und von den Autoren der RANO- sowie RAPNO-Kriterien zur Bewertung des klinischen Status empfohlen. Die RANO-LGG- bzw. -HGG-Kriterien sind somit auch für Kinder anwendbar und ermöglichen valide Aussagen zu den erhobenen Endpunkten.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Fazit</u></p> <p><i>Zusammenfassend sind die Endpunkte „Tumoransprechen“ und „PFS“ in den dargestellten Operationalisierungen sowohl patientenrelevant als auch valide und dementsprechend in vollem Umfang für die Nutzenbewertung heranzuziehen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>• Für Patienten mit pLGG ergibt sich basierend auf den statistisch signifikanten und bedeutsamen Vorteilen von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur Standardchemotherapie mit Carboplatin + Vincristin sowohl bei den im Dossier vorgelegten als auch bei den in der Stellungnahme nachgereichten Daten ohne Berücksichtigung radiographischer Verfahren ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Kategorie „Morbidity“.</i><i>• Für Patienten mit pHGG ist basierend auf der Gesamtansprechrates von 56,1 % ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Kategorie „Morbidity“ abzuleiten. Da in der vorliegenden Indikation keine Hinweise auf Spontanremissionen vorliegen, kann dieses Ergebnis direkt dem Therapieeffekt von Dabrafenib + Trametinib zugeordnet und somit unabhängig vom Vorliegen einer Kontrollgruppe interpretiert werden.</i>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 65	<p>Studie G2201: Dosierung und Applikationsform von Dabrafenib und Trametinib</p> <p>Der G-BA merkt in seinen Dossierbewertungen an [16, 17], dass die Dosierung von Dabrafenib + Trametinib bei beiden Kohorten in der Studie G2201 nur bei einem Teil der Patienten gemäß Fachinformation erfolgte, da sie nicht nur gewichts- sondern auch altersabhängig war und ab einem gewissen Alter auch in einer anderen Applikationsform verabreicht werden konnte. Daher sei es unklar, ob die Unterschiede einen Effekt auf die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Wirkstoffe haben.</p> <p><i>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</i></p> <p>Die Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib sind unter den Handelsnamen Tafinlar® und Mekinist® als Hartkapseln bzw. Filmtabletten bereits für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen [44, 45]. Um die Einnahme für Kinder und Jugendliche zu erleichtern, wurden Dabrafenib und Trametinib für die Anwendungsgebiete „pLGG“ und „pHGG“ unter den Handelsnamen Finlee® und Spexotras® als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und als Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen formuliert [1, 2]. Bei Finlee® und Spexotras® handelt es sich um Darreichungsformen, die im Vergleich zu Tafinlar® und Mekinist®</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine gewichtsabhängige Dosierbarkeit und altersgerechte Verabreichung ermöglichen.</p> <p>Um den Patienten und deren Eltern bzw. Betreuern den Umgang mit Finlee® und Spexotras® im Alltag zu erleichtern, wurde im Rahmen der Zulassung eine rein gewichtsabhängige Dosierung gewählt. Die im Zulassungsprozess vorgelegte Populationspharmakokinetik (PopPK)-Analyse mit dem Ziel, die Pharmakokinetik der Wirkstoffe in flüssigen Formulierungen bei Patienten im Alter von 1 bis < 18 Jahren zu charakterisieren und das körperrgewichtsadaptierte Dosierungsschema zu unterstützen, wurde hierfür von der EMA als geeignet angesehen [46, 47]. Neben dem Vergleich des in der Studie G2201 verwendeten alters- und gewichtsabhängigen und dem zulassungskonformen vereinfachten gewichtsabhängigen Dosierungsschema, ermöglichte die PopPK-Analyse den Vergleich von Dabrafenib + Trametinib in fester und flüssiger Formulierung. Die in der PopPK-Analyse für Dabrafenib verwendeten pharmakokinetischen Daten umfassten Konzentrationsmessungen von 243 Patienten mit insgesamt 2.154 Pharmakokinetik-Beobachtungen aus den 3 Studien G2201, X2101 und A2102. Für Trametinib gingen Konzentrationsmessungen von 244 Patienten mit insgesamt 1.927 Pharmakokinetik-Beobachtungen aus den Studien G2201 und X2101 in die PopPK-Analyse ein.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich der Formulierung ergab sich für Trametinib im klinisch relevanten Steady-State lediglich eine geringfügig höhere maximale Konzentration in flüssiger Formulierung im Vergleich zur festen Formulierung. Daher kommt auch die EMA im EPAR zu dem Schluss [47], dass dieser geringe Unterschied nicht zu einem klinisch relevant erhöhten Sicherheitsrisiko führt. Für Dabrafenib führten die Simulationen mit der flüssigen Formulierung in der gewichtsadaptierten Dosierung im Steady-State zu Expositionen im Bereich der Zielexposition sowie der beobachteten Expositionen in der Studie G2201, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib + Trametinib nachgewiesen wurden [46, 47].</p> <p>Hinsichtlich der Beurteilung der vereinfachten gewichtsabhängigen Dosierung gegenüber der in der Studie G2201 verwendeten alters- und gewichtsabhängigen Dosierung, wurden in der PopPK-Analyse die Expositionen unter Anwendung der ähnlichen Dosierungsschemata verglichen. Die Simulationen zeigen, dass durch die vereinfachte Dosierung sowohl für Dabrafenib als auch Trametinib Wirkstoffkonzentrationen innerhalb des angestrebten Expositionsbereichs erreicht werden (Abbildung 3 und Abbildung 4), die auch von der EMA akzeptiert werden [46, 47].</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Fazit: Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass beide Dosierungsregimes sowie die feste und die altersgerechte flüssige Applikationsform im Wesentlichen vergleichbar sind, da sie zu Wirkstoffkonzentrationen innerhalb des Zielexpositionsbereichs führen. Demzufolge hat die EMA auch das vereinfachte und anwenderfreundlichere Dosierungsregime für Finlee® und Spexotras® zugelassen. Es ist nicht davon auszugehen, dass die in der Studie G2201 teils von der Fachinformation abweichenden Dosierungsschemata sowie Applikationsformen einen Effekt auf die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden Wirkstoffe haben.</i></p>	
S. 66, S. 69	<p>Studie G2201: Größe und Altersverteilung der Studienpopulation</p> <p>Der G-BA kritisiert mit Verweis auf den EPAR, dass die Größe der randomisierten LGG-Kohorte und insbesondere des Kontrollarms begrenzt sei. Daraus ergäbe sich die Möglichkeit des Einflusses prognostischer Faktoren auf die Ergebnisse sowie relativ breite Konfidenzintervalle für die Effekte. Darüber hinaus lägen für die Altersgruppe 1 – 2 Jahre nur begrenzte Daten vor. Mit Verweis auf den EPAR kritisiert der G-BA zudem, dass für die jüngsten Kinder in der HGG-Kohorte ebenfalls nur begrenzte Daten vorlägen [16, 17].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</i></p> <p>Die Durchführung klinischer Studien bei Patienten mit pLGG oder pHGG stellt eine erhebliche Herausforderung dar. Da es sich um sehr seltene Erkrankungen handelt und die betroffenen Kinder schwer krank sind, ist es kaum möglich, in einem ethisch vertretbaren zeitlichen Rahmen ausreichend Patienten über alle Altersstufen hinweg für eine große randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zu rekrutieren. Umso bedeutsamer ist die Tatsache, dass im Rahmen der Nutzenbewertung von Dabrafenib und Trametinib überhaupt eine RCT für das pLGG vorliegt. Trotz der kleinen Population und der damit verbundenen breiten Konfidenzintervalle konnten statistisch signifikante Effekte festgestellt werden, was auf das Vorliegen sehr deutlicher Effekte hinweist.</p> <p><i><u>Fazit:</u> Trotz der Herausforderungen bei der Durchführung einer klinischen Studie in einer so seltenen Indikation wie dem pädiatrischen Gliom und den damit verbundenen Einschränkungen in Bezug auf die Größe der Studienpopulation, zeigt die randomisierte LGG-Kohorte statistisch signifikante Ergebnisse, was die Größe der beobachteten Effekte unterstreicht.</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 68, S. 70	<p>Studie G2201: Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>Der G-BA kritisiert, dass bei der Auswertung unerwünschter Ereignisse (UE) für die Studie G2201 keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen vorgelegt wurden. Es sei deshalb nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen [16, 17].</p> <p><i>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</i></p> <p>In der Studie G2201 wurde ein Progress der Tumorerkrankung nach den Vorgaben des Studienprotokolls nicht als UE erfasst [18, 48]. Dementsprechend sind in den Listen der erfassten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) keine UE enthalten, die auf einen Progress der Grunderkrankung zurückzuführen sind. So traten in der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausschließlich PTs ohne eindeutigen Zusammenhang mit der Gliomerkrankung auf, nämlich Papillom der Haut, melanozytischer Nävus, Hämangiom, gutartiges juveniles Melanom und Bindehautpapillom (für die LGG-Kohorte) bzw. Papillom der Haut und melanozytischer Nävus (für die HGG-Kohorte) [48].</p>	<p>In der Studie G2201 wurden sämtliche unerwünschten Ereignisse, die ab dem Tag der Studieneinwilligung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten, als UE gewertet.</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden keine Auswertungen unter Ausschluss von UE, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, vorgelegt. Es wurde ausschließlich die Progression des Tumors nicht als UE gewertet. Somit ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den beobachteten UE enthalten sind.</p> <p>Bei allen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG, sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm, traten UE auf.</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für die Endpunkte schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, welche als deutliche Verbesserung gewertet werden.</p> <p>Im Detail zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei den</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit:</u> <i>In der vorliegenden Datensituation sind die vorgelegten Auswertungen deshalb uneingeschränkt für die Bewertung heranzuziehen.</i>	spezifischen UE bezüglich der „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Leukozytenzahl erniedrigt“ sowie im Detail Vor- und Nachteile bei den UE von besonderem Interesse. Insgesamt zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein deutlicher Vorteil von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber Carboplatin und Vincristin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG.
S. 31, S. 73	LGG-Kohorte der Studie G2201: Bewertung von Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit für die Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Basierend auf den Ergebnissen der LGG-Kohorte der Studie G2201 sieht der G-BA einen Vorteil von Dabrafenib + Trametinib bei der Verträglichkeit, u.a. für die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird jedoch als hoch bewertet. Begründet wird dies mit der fehlenden Verblindung sowie der Tatsache, dass 4 der 37 Patienten	Für die Nutzenbewertung liegen vergleichende Daten der LGG-Kohorte der pivotalen Studie G2201 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber Carboplatin und Vincristin vor. In der Endpunktkategorie Mortalität liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Gesamtansprechen und zum Progressionsfreien Überleben

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(10,8 %) des Chemotherapie-Arms keine Dosis der ihnen zugeordneten Behandlung erhielten [16, 17].</p> <p><i>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</i></p> <p>Für die randomisierte LGG-Kohorte wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata sowie der charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Wirkstoffe, die keine zuverlässige Verblindung von Patienten und Behandlern erlaubt hätten, ein offenes Studiendesign gewählt [49]. Allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen [50-54]. Für die Gesamtrate der schweren UE ist ein mögliches Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung aus Sicht von Novartis dabei als gering einzustufen, da zur Erhebung schwerer UE größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie z. B. bestimmte Messparameter zur Erhebung oder festgelegte Definitionen eines schweren UE [55]. Dies entspricht der Bewertungspraxis des IQWiG, das verzerrende Aspekte aufgrund fehlender Verblindung lediglich für nicht schwere / nicht schwerwiegende UE sieht und das Verzerrungspotenzial für schwere UE in aktuellen</p>	<p>vor, die anhand der RANO-Kriterien erhoben wurden. Aufgrund relevanter Unsicherheiten hinsichtlich der erhobenen Daten zum klinischen Zustand lassen sich diese Ergebnisse jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit valide bewerten.</p> <p>Die Ergebnisse zur Symptomatik, erhoben mittels PROMIS PGH, sind nicht bewertbar.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich somit insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.</p> <p>Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels PROMIS PGH, sind nicht bewertbar.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Vorteile bei den schweren UE und Abbrüchen aufgrund von UE vor, welche als deutliche Verbesserung bewertet werden. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtschau stellt der G-BA aufgrund der deutlichen Vorteile in den Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertungsverfahren auch bei einem offenen Studiendesign regelhaft als niedrig eingestuft hat [54, 56-58].</p> <p>Aufgrund der Größe des beobachteten Effektes rechtfertigt auch die Tatsache, dass 10,8 % der Patienten des Chemotherapie-Arms keine Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten und dementsprechend in der Auswertung der Sicherheitsendpunkte unberücksichtigt blieben, keine Herabstufung der Aussagesicherheit für diesen Endpunkt. So traten schwere UE trotz der erheblich längeren Beobachtungszeit unter Dabrafenib + Trametinib sehr viel seltener auf als unter der Chemotherapie (53,4 % vs. 93,9 %). Basierend auf der Time-to-Event-Analyse ergab sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für die Dabrafenib + Trametinib-Therapie (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,09; 0,29]; $p < 0,001$). Dieser war sogar bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ersichtlich (RR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72]; $p < 0,001$) [14, 15]. Auch das Ergebnis einer Sensitivitätsanalyse, in der die 4 nicht behandelten Patienten im Chemotherapie-Arm als Patienten ohne Ereignis in der Auswertung berücksichtigt wurden, war statistisch signifikant zugunsten von Dabrafenib + Trametinib (RR [95 %-KI]: 0,64 [0,49; 0,82]; $p = 0,001$) (Tabelle 6). Somit kann ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt allein aus einer Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Berücksichtigung nicht behandelter Patienten resultiert. Gemäß der</p>	<p>für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit LGG ohne vorherige Behandlung fest.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgehensweise des IQWiG in früheren Bewertungsverfahren ist die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt deshalb nicht herabzustufen [59-62].</p> <p><u>Fazit:</u> Für die Gesamtrate schwerer UE ist mit hoher Aussagesicherheit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie festzustellen.</p>	

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie (Anwendungsgebiet pLGG)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 2,7 % HR: – ^a p = 0,134	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Tumoransprechen^b		
Gesamtansprechrates (ORR) ^c	54,8 % vs. 16,2 % RR: 3,38 [1,58; 7,24] p < 0,001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Klinische Nutzenrate (CBR) ^d	86,3 % vs. 43,2 % RR: 2,00 [1,36; 2,92] p < 0,001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum Ansprechen ^e	Median (Monate): 11,0 vs. n.e. HR: 3,84 [1,63; 9,07] p < 0,001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Auswertung unter Ausschluss der Ergebnisse radiographischer Verfahren^f		
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status ^g	31,5 % vs. 5,4 % RR: 5,83 [1,45; 23,39] p = 0,002	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status ^{g,h}	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 6,09 [1,44; 25,83] p = 0,005	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Progressionsfreies Überleben^b		
Progressionsfreies Überleben	Median (Monate): 24,9 vs. 7,2 HR: 0,36 [0,22; 0,59] p < 0,001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Auswertung unter Ausschluss der Ergebnisse radiographischer Verfahren^f		
Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Status ⁱ	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,29 [0,10; 0,85] p = 0,017	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Krankheitssymptomatik (PROMIS PGH-7+2)^j		
Beeinträchtigung durch Schmerz ^k	MW: -1,8 vs. -0,9 MD: -0,85 [-3,40; 1,71]	– ^l

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	p = 0,512	
Fatigue ^k	MW: -0,8 vs. 3,2 MD: -4,04 [-6,57; -1,51] p = 0,002	┘
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2)^j		
Global Health Score ^m	MW: 2,0 vs. -5,2 MD: 7,14 [3,58; 10,70] p < 0,001	┘
Verträglichkeit		
Gesamtraten von UE		
Schwere UE ⁿ	Median (Monate): 28,6 vs. 1,0 HR: 0,16 [0,09; 0,29] p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
SUE	Median (Monate): 43,5 vs. 9,7 HR: 0,68 [0,35; 1,30] p = 0,235	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UE	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,13 [0,03; 0,50] p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Spezifische UE		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE ⁿ) ^o	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (PT, schwere UE ⁿ)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 6,1 % HR: ─ ^a p = 0,017	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,22 [0,09; 0,53] p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. 4,2 HR: 0,31 [0,16; 0,60] p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. 4,2 HR: 0,47 [0,25; 0,88]	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	p = 0,016	
Appetit vermindert (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,14 [0,04; 0,54] p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE)	Median (Monate): 1,9 vs.12,6 HR: 2,66 [1,42; 4,99] p = 0,002	Höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Alopezie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,07 [0,02; 0,34] p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (PT, UE)	Median (Monate): 3,3 vs. n.e. HR: 4,36 [1,86; 10,18] p < 0,001	Höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Fieber (PT, SUE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,55 [0,19; 1,56] p = 0,258	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 15,2 % HR: – ^a p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE ⁿ)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 6,1 % HR: – ^a p = 0,017	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE ⁿ)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 6,1 % HR: – ^a p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Periphere motorische Neuropathie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 15,2 % HR: – ^a p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 18,2 % HR: – ^a p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerzen im Kiefer (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 18,2 % HR: – ^a p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Angst (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 15,2 % HR: – ^a p < 0,001	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Rhinorrhö (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,08 [0,01; 0,77] p = 0,006	Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE ⁿ)	Ereignisanteile: 0 % vs. 0 % HR: – ^p	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt

^a Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar

^b Beurteilung gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Dargestellt sind jeweils die Ergebnisse basierend auf verblindeter Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review. Der klinische Status wurde vom Prüfarzt beurteilt und an das zentrale Reviewkomitee übermittelt.

^c Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen

^d Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen

^e Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR)

^f Im Rahmen der Stellungnahme nachgereichte Analysen (vgl. Tabelle 5)

^g Neben der Verbesserung des klinischen Status musste außerdem eine stabile oder gegenüber der Baseline-Visite reduzierte bzw. keine Kortikosteroiddosis vorliegen und das Ansprechen in einer zweiten Visite nach ≥ 4 Wochen bestätigt werden.

^h operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verbesserung des klinischen Status

ⁱ operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung des klinischen Status oder dem Tod durch jedwede Ursache

^j PROMIS-Werte werden als T-Scores dargestellt. Der T-Score skaliert den Domänenrohwert in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10.

^k Dargestellt ist die mittlere Änderung im Studienverlauf gegenüber Studienbeginn. Eine negative Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung. Ein negativer Effektschätzer zeigt einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.

^l Aufgrund geringer Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern lediglich zur Information ergänzend dargestellt.

^m Dargestellt ist die mittlere Änderung im Studienverlauf gegenüber Studienbeginn. Eine positive Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung. Ein positiver Effektschätzer zeigt einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.

ⁿ operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^o darunter die PT „Anämie“, „Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“ als häufigste Manifestation

^p nicht berechnet

Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CMQ, Customized MedDRA Query; CR, complete response; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LGG, low-grade glioma; MD, Mittelwertdifferenz; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW, Mittelwert; n.e., nicht erreicht; ORR, overall response rate; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PR, partial response; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT, Preferred Term; RANO, Response

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Assessment in Neuro-Oncology; RR, relatives Risiko; SD, Standardabweichung; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib (Anwendungsgebiet pHGG)

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

Tabelle 3: Tumorevaluation mittels RANO-Kriterien (LGG-Kohorte der Studie G2201)

	CR	PR	SD	PD
T2/FLAIR	None	≥50% decrease from baseline	<50% decrease from baseline but <25% increase from nadir	≥25% increase from nadir*
New Lesion	None	None	None	Present*
Corticosteroids	None	Stable or decreased	Stable or decreased	NA**
Clinical Status	Stable or improved	Stable or improved	Stable or improved	Worsened*
Requirement for Response	All	All	All	Any*
CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease *: Progression occurs when this criterion is met **: Not Applicable (NA): Increase in corticosteroids alone will not be taken into account in determining progression in the absence of persistent clinical deterioration Note: The minor response category will not be utilized in this study.				

Quelle: SAP für die LGG-Kohorte S. 66 [21] und CRF S. 151 [22]

Tabelle 4: Tumorevaluation mittels RANO-Kriterien (HGG-Kohorte der Studie G2201)

	CR	PR	SD	PD
T1-enhancing disease	None	≥50% decrease from baseline	<50% decrease from baseline but <25% increase from nadir	≥25% increase from nadir*
T2/FLAIR	Stable or improved	Stable or improved	Stable or improved	Unequivocal PD*
New Lesions	None	None	None	Present*
Corticosteroids	None	Stable or decreased	Stable or decreased	NA**
Clinical Status	Stable or improved	Stable or improved	Stable or improved	Worsened*
Requirement for Response	All	All	All	Any*
CR=complete response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease *: Progression occurs when this criterion is met **: Not Applicable (NA): Increase in corticosteroids alone will not be taken into account in determining progression in the absence of persistent clinical deterioration				

Quelle: SAP für die HGG-Kohorte S. 55 [21] und CRF S. 150/151 [22]

Tabelle 5: Auswertungen zum Tumoransprechen und PFS unter Ausschluss der Radiographie aus der Studie G2201 (LGG-Kohorte)

Studie Endpunkt Operationalisierung	Dabrafenib + Trametinib (N = 73)		Chemotherapie N = 37		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N´	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N´	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	
G2201, LGG-Kohorte (Datenschnitt: 28. April 2023)					
Tumoransprechen					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status ^a	73	- 23 (31,5)	37	- 2 (5,4)	RR ^b : 5,83 [1,45; 23,39] 0,002
Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status ^{a,c}	73	n.e. [n.b.; n.b.] 23 (31,5)	37	n.e. [n.b.; n.b.] 2 (5,4)	HR ^d : 6,09 [1,44; 25,83] 0,005
Progressionsfreies Überleben					
Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Status ^e	73	n.e. [n.b.; n.b.] 6 (8,2)	37	n.e. [n.b.; n.b.] 8 (21,6)	HR ^d : 0,29 [0,10; 0,85] 0,017
^a Neben der Verbesserung des klinischen Status musste außerdem eine stabile oder gegenüber der Baseline-Visite reduzierte bzw. keine Kortikosteroiddosis vorliegen und das Ansprechen in einer zweiten Visite nach ≥ 4 Wochen bestätigt werden. ^b Risk Ratio (inkl. 95 %-Konfidenzintervall) sowie p-Wert (zweiseitig) basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test ^c operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verbesserung des klinischen Status ^d Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Logrank-Test ^e operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung des klinischen Status oder dem Tod durch jedwede Ursache Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LGG, low-grade glioma; N, Zahl der randomisierten Patienten; N´, Zahl der Patienten in der Analyse; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; PFS, progression-free survival; RR, Risk Ratio					

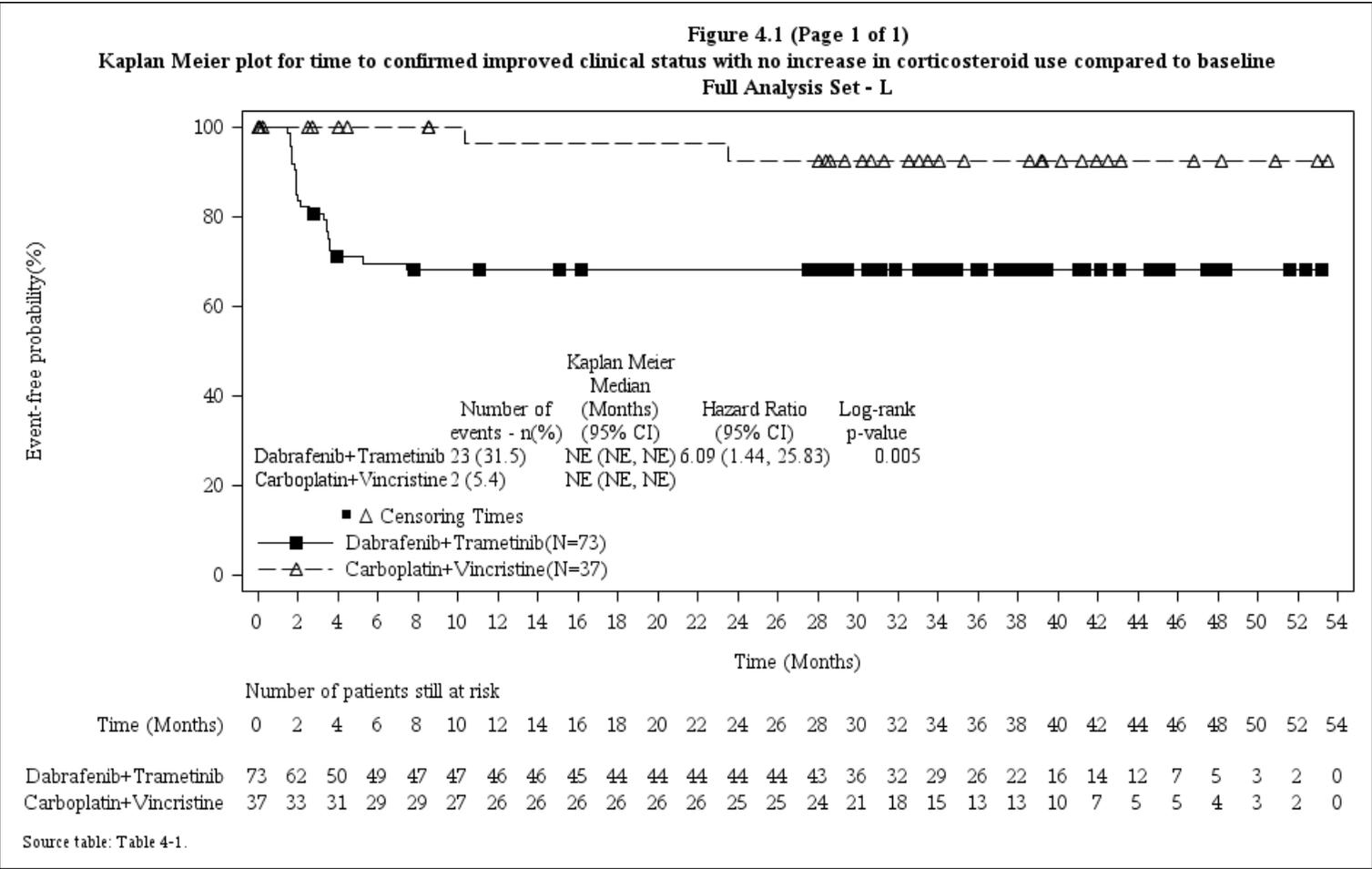


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Zustands aus der Studie G2201 (LGG-Kohorte; Datenschnitt: 28. April 2023)

Die Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Zustands war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verbesserung des klinischen Zustands. Um als Ereignis gezählt zu werden, musste neben der Verbesserung des klinischen Status außerdem eine stabile oder gegenüber der Baseline-Visite reduzierte bzw. keine Kortikosteroiddosis vorliegen und das Ansprechen in einer zweiten Visite nach ≥ 4 Wochen bestätigt werden.

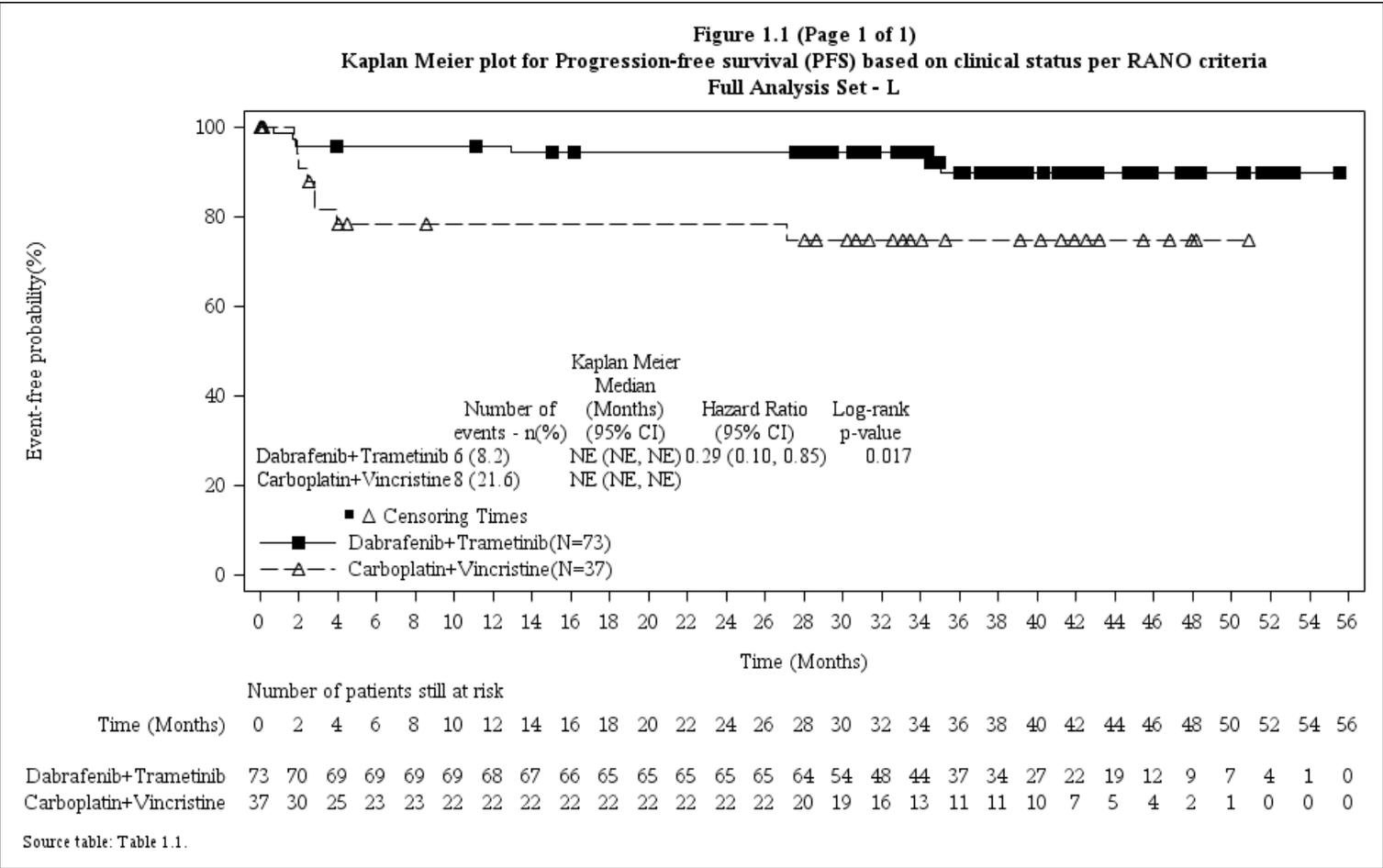


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Zustands aus der Studie G2201 (LGG-Kohorte; Datenschnitt: 28. April 2023)

Die Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Zustands war operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung des klinischen Zustands oder dem Tod durch jedwede Ursache.

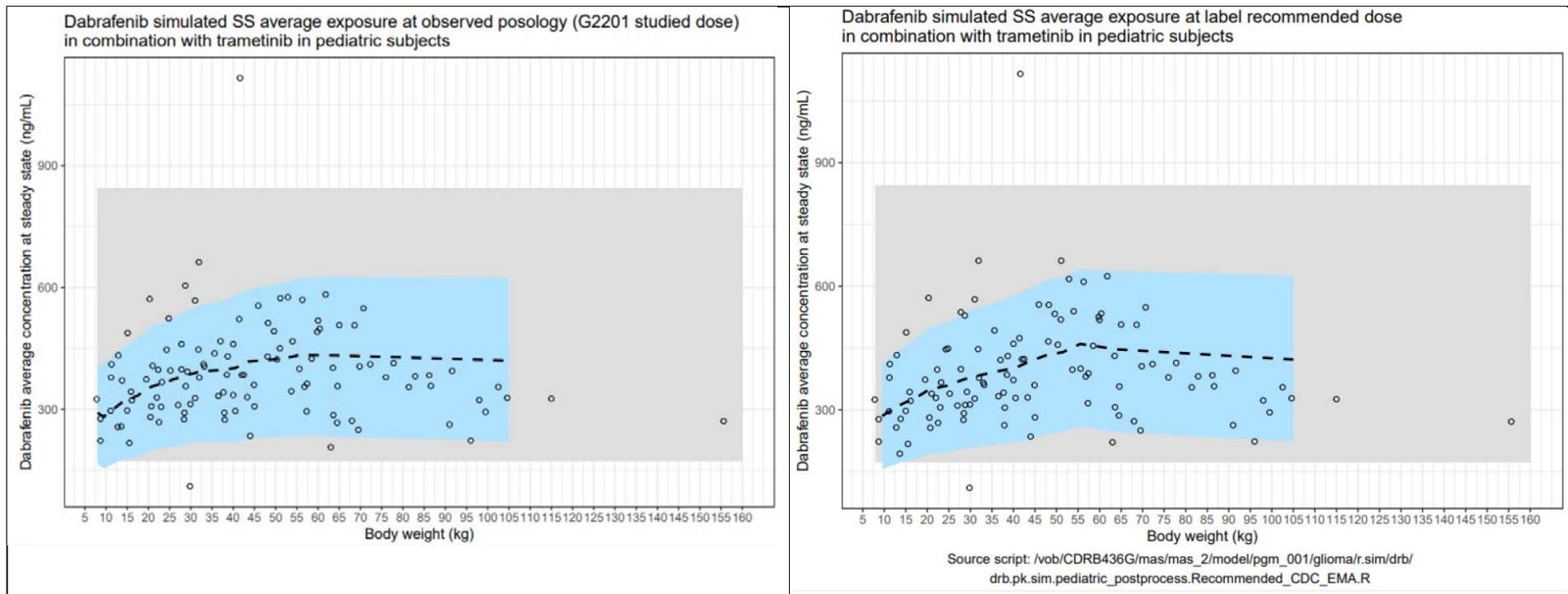
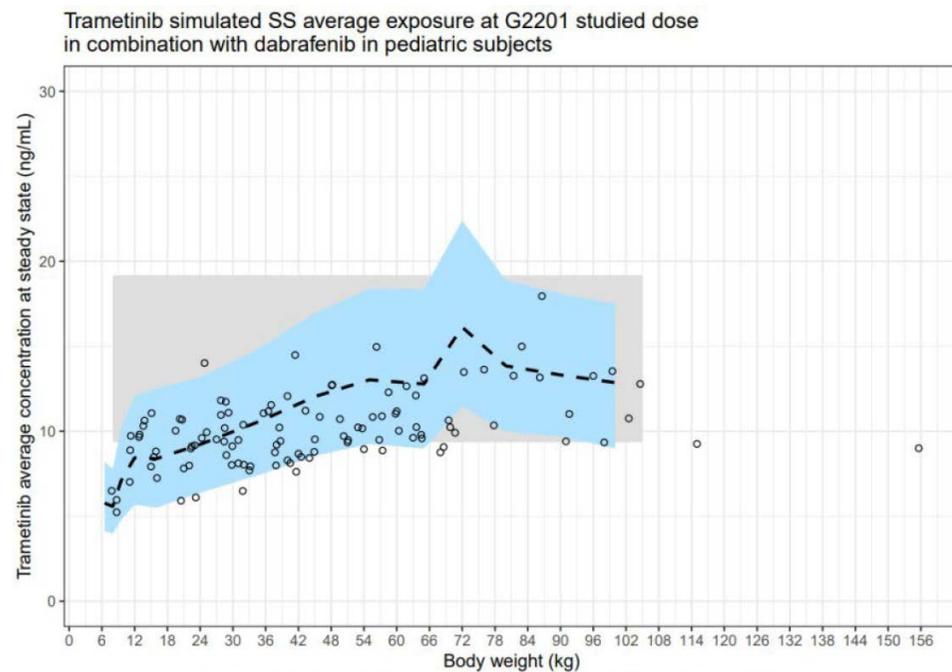
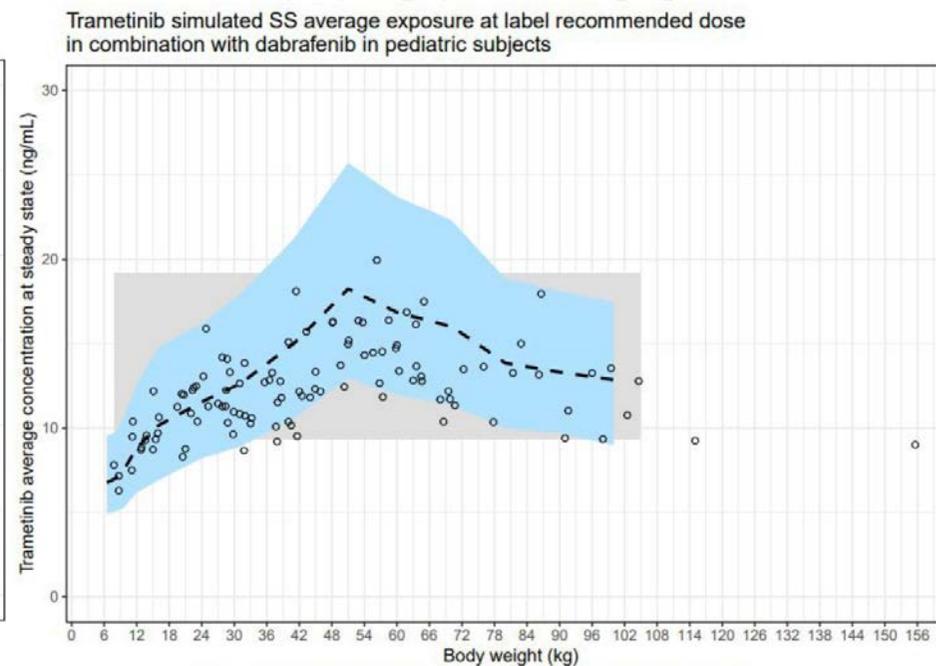


Abbildung 3: Simulierte Steady-State-Exposition von Dabrafenib unter Verwendung der flüssigen Formulierung in der Studie G2201 (links) und für die vereinfachte gewichtsabhängige Dosierung gemäß Zulassung (rechts) in Kombination mit Trametinib bei pädiatrischen Patienten.

Schwarze gestrichelte Linie, mittlere simulierte pädiatrische Steady-State-Durchschnittskonzentration (C_{avg} , average concentration); blau schattierter Bereich, 90 %-Vorhersageintervall der simulierten pädiatrischen Patienten; grau schattierter Bereich, 5. bis 95. Perzentil des beobachteten nicht-kompartimentbasierten C_{avg} bei Patienten aus der G2201-Studie; schwarze Kreise, individuell vorhergesagte C_{avg} für die jeweiligen Dosierungen bei Patienten in der Studie G2201



Source script: /vob/CDRB436G/mas/mas_2/model/pgm_001/glioma/r.sim/tmt/
tmt.pk.sim.pediatric_postprocess.Recommended_CDC_EMA.R



Source script: /vob/CDRB436G/mas/mas_2/model/pgm_001/glioma/r.sim/tmt/
tmt.pk.sim.pediatric_postprocess.Recommended_CDC_EMA.R

Abbildung 4: Simulierte Steady-State-Exposition von Trametinib unter Verwendung der flüssigen Formulierung in der Studie G2201 (links) und für die vereinfachte gewichtsabhängige Dosierung gemäß Zulassung (rechts) in Kombination mit Dabrafenib bei pädiatrischen Patienten.

Schwarze gestrichelte Linie, mittlere simulierte pädiatrische Steady-State-Durchschnittskonzentration (C_{avg} , average concentration); blau schattierter Bereich, 90 %-Vorhersageintervall der simulierten pädiatrischen Patienten; grau schattierter Bereich, 5. bis 95. Perzentil des beobachteten C_{avg} bei Patienten aus der G2201-Studie (nicht-kompartimentbasierte Analyse); schwarze Kreise, individuell vorhergesagte C_{avg} für die jeweiligen Dosierungen bei Patienten in der Studie G2201

Tabelle 6: Auswertungen zur Gesamtrate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie G2201 (LGG-Kohorte)

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib (N = 73)		Chemotherapie N = 37		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N'	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N'	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	
G2201, LGG-Kohorte (Datenschnitt: 28. April 2023)					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Zeitadjustierte Analyse der Zeit bis zum ersten schweren UE ^a	73	28,6 [10,1; n.b.] 39 (53,4)	33	1,0 [0,7; 1,7] 31 (93,9)	HR ^b : 0,16 [0,09; 0,29] < 0,001
Auswertung basierend auf Ereignisanteilen	73	- 39 (53,4)	33	- 31 (93,9)	RR ^c : 0,57 [0,45;0,72] < 0,001
Auswertung basierend auf Ereignisanteilen unter Berücksichtigung aller randomisierten Patienten	73	- 39 (53,4)	37	- 31 (83,8) ^d	RR ^c : 0,64 [0,49; 0,82] 0,001
^a Analyse unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiten; entspricht der im Dossier dargestellten Auswertung ^b Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Logrank-Test ^c Risk Ratio (inkl. 95 %-Konfidenzintervall) sowie p-Wert (zweiseitig) basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test ^d Die 4 Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden als Non-Responder imputiert. Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LGG, low grade glioma; N, Zahl der randomisierten Patienten; N', Zahl der Patienten in der Analyse; n.b., nicht berechenbar; RR, Risk Ratio; UE, unerwünschtes Ereignis					

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Trametinib (Spexotras®). Stand: Mai 2024.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Dabrafenib (Finlee®). Stand: Mai 2024.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter. S1-Leitlinie. Stand: 10/2018. AWMF- Registernummer: 025/024. 2018.
4. Yiallourous M, Tallen G. Kinderkrebsinfo.de - Niedriggradig maligne Gliome (Kurzinformation). 2022. Verfügbar unter: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e37209/e27282/e41778/nmGliom20122022_Basisnoch19052020_ger.pdf.
5. Yiallourous M. Kinderkrebsinfo.de - Hochmaligne Gliome. 2020. Verfügbar unter: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e25383/e28824/hochmaligneGliome_17092020_ger.pdf.
6. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3B: Dabrafenib (Finlee®). Kombination mit Trametinib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7636/2024_04_25_Modul3B_Dabrafenib.pdf.
7. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3B: Trametinib (Spexotras®). Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7647/2024_04_25_Modul3B_Trametinib.pdf.
8. 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(3):107-35.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4B: Dabrafenib (Finlee®). Kombination mit Trametinib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7640/2024_04_25_Modul4B_Dabrafenib.pdf.
13. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4B: Trametinib (Spexotras®). Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen

Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7651/2024_04_25_Modul4B_Trametinib.pdf.

14. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Dabrafenib (Finlee®). Kombination mit Trametinib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7637/2024_04_25_Modul4A_Dabrafenib.pdf.

15. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Trametinib (Spexotras®). 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. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7648/2024_04_25_Modul4A_Trametinib.pdf.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Dabrafenib. 2024 Aug 1. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7641/2024-05-01_Nutzenbewertung-G-BA_Dabrafenib_D-1055.pdf.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Trametinib. 2024 Aug 1. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7652/2024-05-01_Nutzenbewertung-G-BA_Trametinib_D-1056.pdf.

18. 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). Amended Protocol Version v05. 2019.

19. Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. CNS Oncol. 2019;8(1):CNS28.

20. 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.

21. 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. Appendix 16.1.9 - Documentation of statistical methods. 2023.

22. 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). CRF Completion Guidelines (CCGs). 2019.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

SGB V. Mepolizumab. 2016 Jul 21. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Benralizumab. 2018 Aug 2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Brigatinib (Neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten). 2020 Oct 15. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_TrG.pdf.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses – hier: Lorlatinib (D-792). 2022 Jul 11. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-806/2022-07-11_Wortprotokoll_Lorlatinib_D-792.pdf.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2018 Jun 21. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf.

28. Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, Morales La Madrid A, Marcus KJ, et al. Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1173-9.

29. Krishnatry R, Zhukova N, Guerreiro Stucklin AS, Pole JD, Mistry M, Fried I, et al. Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: A population-based study. *Cancer*. 2016;122(8):1261-9.

30. 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.

31. 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). Zusatzanalysen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. 2024.

32. Ramakrishnan D, von Reppert M, Krycia M, Sala M, Mueller S, Aneja S, et al. Evolution and implementation of radiographic response criteria in neuro-oncology. *Neurooncol Adv*. 2023;5(1):vdad118.

33. Wen PY, van den Bent M, Youssef G, Cloughesy TF, Ellingson BM, Weller M, et al. RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults. *J Clin Oncol*. 2023;41(33):5187-99.

34. Erker C, Tamrazi B, Poussaint TY, Mueller S, Mata-Mbemba D, Franceschi E, et al. Response assessment in paediatric high-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):e317-e29.
35. Fangusaro J, Witt O, Hernaiz Driever P, Bag AK, de Blank P, Kadom N, et al. Response assessment in paediatric low-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):e305-e16.
36. 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.
37. Drexler R, Khatri R, Sauvigny T, Mohme M, Maire CL, Ryba A, et al. A prognostic neural epigenetic signature in high-grade glioma. *Nat Med.* 2024;30(6):1622-35.
38. Kilburn LB, Khuong-Quang DA, Hansford JR, Landi D, van der Lugt J, Leary SES, et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. *Nat Med.* 2024;30(1):207-17.
39. Lau LMS, Khuong-Quang DA, Mayoh C, Wong M, Barahona P, Ajuyah P, et al. Precision-guided treatment in high-risk pediatric cancers. *Nat Med.* 2024;30(7):1913-22.
40. Tsai JW, Choi JJ, Ouaalam H, Murillo EA, Yeo KK, Vogelzang J, et al. Integrated response analysis of pediatric low-grade gliomas during and after targeted therapy treatment. *Neurooncol Adv.* 2023;5(1):vdac182.
41. von Reppert M, Ramakrishnan D, Bruning SC, Memon F, Abi Fadel S, Maleki N, et al. Comparison of volumetric and 2D-based response methods in the PNOC-001 pediatric low-grade glioma clinical trial. *Neurooncol Adv.* 2024;6(1):vdad172.
42. Carceller F, Bautista FJ, Jimenez I, Hladun-Alvaro R, Giraud C, Bergamaschi L, et al. Prognostic factors of overall survival in children and adolescents enrolled in dose-finding trials in Europe: An Innovative Therapies for Children with Cancer study. *Eur J Cancer.* 2016;67:130-40.
43. Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol.* 2017;19(5):625-35.
44. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Dabrafenib (Tafinlar®). Stand: Mai 2024.
45. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Trametinib (Mekinist®). Stand: Mai 2024.
46. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Finlee. Procedure No. EMEA/H/C/005885/0000. 2023.
47. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Spexotras. Procedure No. EMEA/H/C/005886/0000. 2023.
48. 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. 2023.

49. Novartis Pharma GmbH. DRB436 (dabrafenib) + TMT212 (trametinib). CTD Clinical summary document - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in BRAF V600E mutation-positive glioma. 2022.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1195. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2021 Aug 30. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4806/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-692.pdf.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 889. Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, Kombination mit Chemotherapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 Feb 27. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3440/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-508.pdf.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 173. Colestilan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013 Jun 27. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a13-15_colestilan_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Pomalidomid. 2013 Dec 2. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1674. Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 Nov 13. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a23-86_sacituzumab-govitecan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 116. Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012 Jan 30. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1832. Luspatercept (myelodysplastische Syndrome, nicht vorbehandelt sowie vorbehandelt ohne Ringsideroblasten) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024 Jul 30. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7622/2024-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-1065.pdf.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1341. Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 Apr 28. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5460/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Burosumab-D-783.pdf.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1489. Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) – Addendum zum Projekt A22-80 (Dossierbewertung). 2023 Jan 11. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a22-126_trastuzumab-deruxtecan_addendum-zum-projekt-a22-80_v1-0.pdf.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 941. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf

Befristung). 2020 Jun 29. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-36_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 404. Necitumumab (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016 Aug 12. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a16-17_necitumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v11.pdf.

61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 752. Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019 Apr 11. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2867/2019-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-430.pdf.

62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1510. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2023 Jan 30. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a22-117_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

5.2 Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH

Datum	06. August 2024
Stellungnahme zu	Dabrafenib und Trametinib (Finlee und Spexotras)
Stellungnahme von	<i>Servier Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Hintergrund</u></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung der Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib in den Indikationen pädiatrischer niedrig-gradiger- (LGG) und hoch-gradiger Gliome (HGG) mit einer BRAF-VF600E Mutation (die Wirkstoffe werden in beiden Indikationen ausschließlich in Kombination angewendet) bewertet der G-BA in der Kategorie Morbidität u.a. den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS). PFS wurde im Rahmen des Verfahrens mittels RANO-Kriterien definiert. Diese umfassen sowohl einen radiologischen Progress (bildgebendes Verfahren) als auch eine Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten und den Einsatz von Kortikosteroiden. Ein Progress besteht, wenn mindestens einer der Parameter als progredient bewertet wird.</p> <p>Der Endpunkt PFS wird vom G-BA in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Einschränkung der Validität nicht berücksichtigt. Im Hinblick auf die Patientenrelevanz führt der G-BA aus, dass die Krankheitsprogression verbunden mit einer Symptomatik grundsätzlich als Patientenrelevant bewertet wird. Da im Vorliegenden Fall ein Progress nach RANO-Kriterien bereits bei einem rein radiologischen Befund vorliegen kann, wird die Patientenrelevanz des Endpunkts als nicht gegeben eingestuft.</p> <p><u>Position Servier</u></p> <p>PFS wird von der EMA als valider primärer Endpunkt für klinische Studien in der Onkologie angesehen, da ein verlängertes progressionsfreies Überleben generell einen Nutzen für den Patienten</p>	<p>Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie G2201 definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression erhoben mittels RANO-Kriterien oder dem Tod durch jedwede Ursache.</p> <p>Unter Dabrafenib in Kombination Trametinib war das PFS im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Vincristin statistisch signifikant um 17,7 Monate verlängert.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der RANO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste.</p> <p>Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinische Zustand anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (PS) durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben und beurteilt wurde.</p> <p>Für die Beurteilung des klinischen Zustands gelten dieselben Unsicherheiten wie unter der Gesamtansprechrate beschrieben. Zudem reichte beim PFS das Vorliegen eines erfüllten Kriteriums aus, um als Krankheitsprogression gezählt zu werden. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung des klinischen Zustands vorlag und bei wie vielen eine Veränderung bei den</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bedeutet. Die Guideline-Revision des CHMP begründet die klinische Relevanz und Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens damit, dass das Hinauszögern der Verschlechterung der Symptomatik und des Beginns einer Folgetherapie, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen kann, für die Patientin oder den Patienten von hoher Bedeutung ist. (European Medicines Agency (EMA). 2008, European Medicines Agency (EMA) 2020). Durch die Verwendung der weltweit anerkannten und validierten RANO-Kriterien zur Beurteilung des Progresses wird eine standardisierte und einheitliche Beurteilung der Tumore gewährleistet.</p> <p>Des Weiteren geht die Bestätigung einer Progression des Tumors mit einer Verschlechterung des Befindens und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten einher. Die Angst vor dem Fortschreiten einer Tumorerkrankung stellt eine wesentliche Belastung für die Betroffenen dar. Patientinnen und Patienten, die von einem Rückfall bzw. Progress des Tumors erfahren, sind starken psychosozialen Belastungen ausgesetzt (Herschbach et al., 2004). Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Progress und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei.</p> <p>Darüber hinaus sind Gehirntumore auch physiologisch ein spezieller Fall, da jeder Tumor-Progress mit einer weiteren Raumforderung des Tumors einhergeht, welche im Schädel nicht ausgeglichen werden kann und zwangsläufig zu einer Verdrängung gesunden Gewebes und Verschlechterung der Gesamtsituation des Patienten führt.</p>	<p>bildgebenden Verfahren ausschlaggebend war. Darüber hinaus liegen keine (bewertbaren) Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zu patientenberichteten Endpunkten aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Diese Ergebnisse wären im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Es bleibt somit insbesondere unklar, inwieweit das verlängerte PFS unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in der Studie G2201 mit einem Vorteil hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik verbunden war.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – erhoben anhand der RANO-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität und / oder Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Im Vorliegenden Anwendungsgebiet der niedrig- bzw. hoch-gradigen Gliome sollte auch ein rein-radiologischer Progress als Patienten-relevant eingestuft werden.</p>	

Literaturverzeichnis

A. Quellenverzeichnis

- 1 European Medicines Agency (EMA). 2008. Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirm-atory trials for registration. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-chmpewp20595-rev-3-methodological-considerations-using-progression-free-survival-pfs-primary-endpoint-confirmatory_en.pdf [Zugriff am: 06.08.2024]
- 2 European Medicines Agency (EMA). 2020. Draft guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6: Stand: 16.11.2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Zugriff am: 06.08.2024]
- 3 Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B., Henrich, G., et al 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. British journal of cancer, 91(3), 504-11.

5.3 Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Datum	08.August.2024
Stellungnahme zu	Dabrafenib (Finlee) 2024-05-01-D-1055 Trametinib (Spexotras) 2024-05-01-D-1056
Stellungnahme von	<p><i>Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) vertreten durch:</i></p> <p>Prof. Dr. med. Olaf Witt Pädiatrische Onkologie Hopp Kindertumorzentrum Heidelberg Universitätsklinikum Heidelberg Deutsches Krebsforschungszentrum</p> <p>Prof. Dr. med. Pablo Hernáiz Driever Abteilung Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Charité-Universitätsmedizin Berlin</p> <p>Prof. Dr. med. Christof Kram Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsmedizin Göttingen</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das niedriggradige Gliom im Kindes- und Jugendalter (pLGG) wird im deutschsprachigen Raum aktuell nach den Empfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie behandelt [1]. Diejenigen Patienten, für die nach unvollständiger Tumorresektion eine Behandlungsindikation besteht (radiologische Progression, neurologische, visuelle oder endokrine Defizite), erhalten eine systemische Therapie. Seit den 90er Jahren besteht diese aus einer intravenös zu applizierender Chemotherapie mit Carboplatin und Vincristin [2, 3].</p> <p>Mit der Identifizierung von Treibermutationen des MAPK-Signalweges (häufigste Alterationen <i>BRAF-KIAA</i> Fusionen und <i>BRAFV600E</i> Mutationen) als für die Tumorentstehung und Progression kausale genetische Veränderung haben sich in den letzten Jahren erstmals zielgerichtete Therapieoptionen für diese Erkrankung ergeben[4] [5] [6].</p> <p>In einer großen Analyse von 1000 Fällen mit einem pLGG hat sich bereits gezeigt, dass die Standardchemotherapie bei pLGGs mit einer <i>BRAFV600E</i> Mutation weniger wirksam ist [7].</p> <p>Die Kombination von Dabrafenib und Trametinib wurde für die Subgruppe der <i>BRAFV600E</i> mutierten pLGGs nach entsprechend erfolgreicher Phase I Testung in einer randomisierten, prospektiven, multizentrischen Studie im Vergleich zur Standard-Chemotherapie geprüft. Es zeigte sich eine signifikante und klinische relevante Überlegenheit von Dabrafenib/Trametinib bzgl. der Endpunkte Responserate, Progressionsfreies Überleben, sowie Sicherheit und Verträglichkeit [8]. Zudem zeigt sich auch in explorativ-deskriptiven</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Analysen ein besserer Performance Score und eine bessere Lebensqualität sowie Sehfunktion bei Sehbahn-assoziierten Tumoren [8] (supplement F1 und T1).</p> <p>In der Gesamtschau aller verfügbaren Daten ist die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) der Auffassung, dass Patienten mit einem pLGG und <i>BRAFV600E</i> Mutation in der Erstlinie und im Rezidiv von einer Therapie mit Dabrafenib und Trametinib deutlich mehr profitieren als von dem bisherigen Chemotherapie-Standard. Die LGG-Studiengruppe der GPOH empfiehlt entsprechend daher als Therapiestandard für diese Patientengruppe nicht mehr eine Chemotherapie, sondern die Behandlung mit Dabrafenib/Trametinib.</p> <p>Aus pädiatrischer Sicht kommt hinzu, dass durch eine orale Therapie der Kindes- und Familienalltag wie z.B. Besuch von Kindergarten und Schule deutlich einfacher zu gestalten ist als eine intravenöse Chemotherapie, die immer einen entsprechenden stationären oder tagesklinischen Aufenthalt mit sich bringt.</p> <p>Zu den in der Nutzenbewertung durch den GBA aufgeführten Kritikpunkte wird unten im Detail Stellung genommen.</p>	
<p>Das hochgradige Gliom im Kindes- und Jugendalter (pHGG) wird im deutschsprachigen Raum aktuell nach den Empfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie behandelt (www link). In der Erstlinientherapie erfolgt nach der Operation eine lokale strahlentherapeutische Behandlung und eine Chemotherapie mit Temozolomid [9]. Für Rezidivpatienten stand bisher keine etablierte systemische Therapie mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Verfügung.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.25, Patient enrelevanz	<p>Anmerkung: In Abschnitt 2.3.2 wird in der GBA Bewertung auf S. 25 unter „Patientenrelevanz“ konstatiert, dass das bildgebende Verfahren nicht patientenrelevant sei und dass eine stabile Erkrankung bei einem pLGG für den Patienten nicht relevant ist. Die GPOH stimmt dieser Aussage nicht zu. In dem aktuellen Behandlungsalgorithmus der GPOH für Patienten mit einem pLGG wird eine radiologische und klinische Stabilisierung als Behandlungserfolg gewertet mit der Konsequenz der Fortsetzung einer begonnenen Therapie [1]. Da ein Behandlungsbeginn eines pLGGs immer eine radiologische Progression (und damit drohende neurologische Verschlechterung) und/oder klinische-neurologische Defizite bzw. eine Verschlechterung derselben, wenn diese vorbestehen, als Voraussetzung hat, wird eine radiologische und/oder klinische Stabilisierung beim pLGG in der klinischen Praxis als Behandlungserfolg gewertet [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir schlagen vor den Abschnitt der fehlenden Patientenrelevanz einer stabilen Erkrankung bei Patienten mit LGG aus S. 25 zu streichen.</p>	<p><i>Gesamtansprechrates</i></p> <p>Die Gesamtansprechrates (ORR) war der primäre Endpunkt in der Studie G2201. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte anhand der RANO-Kriterien durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee sowie durch das Prüfpersonal.</p> <p>Die Kriterien zum Response Assessment Neuro-Oncology (RANO) umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden.</p> <p>Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt, wobei für Kinder unter 16 Jahren der Lansky-PS, für Kinder ≥ 16 Jahren der Karnofsky-PS erhoben wurde.</p> <p>Die Gesamtansprechrates wurde wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen <p>Dabei wurde das vollständige Ansprechen wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschwinden aller messbaren und nicht messbaren Läsionen für mindestens 4 Wochen im MRT-Scan und keine neuen Läsionen

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> • Keine Einnahme von Steroiden oder nur physiologische Ersatzdosen • Stabiler oder verbesserter klinischer Zustand <p>Das partielle Ansprechen war folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50%ige Reduktion aller messbaren Läsionen im Vergleich zum Ausgangswert für mindestens 4 Wochen • Kein Fortschreiten der nicht messbaren Erkrankung und keine neuen Läsionen. • Kortikosteroiddosis durfte nicht höher als die Dosis zum Zeitpunkt des Baseline-Scans sein • Stabiler oder verbesserter klinische Zustand <p>Erfolgt in beiden Fällen (CR und PR) 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird dies nur als stabile Erkrankung gewertet. Zudem mussten für ein CR und PR alle aufgeführten Kriterien erfüllt sein (UND-Verknüpfung).</p> <p>Die in der Studie verwendeten RANO-Kriterien entsprechen dem klinischen Standard zum Zeitpunkt des Studienbeginns, welche gemäß Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung auch entsprechend umgesetzt wurde.</p> <p>Bei Betrachtung der Ergebnisse zur Gesamtansprechrates zeigt sich bei 52,1% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein PR, bei 2,7% ein CR. Im Kontrollarm war ein PR bei 13,5%, ein CR bei 2,7% der</p>

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten zu beobachten. Insgesamt liegt ein statistisch signifikanter Vorteil in der Gesamtansprechrate von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der Carboplatin und Vincristin vor.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des klinischen Zustands durch das ärztliche Prüfpersonal:</p> <p>Es lagen im Studienprotokoll nur Kriterien für eine Verschlechterung vor, nicht jedoch für eine Verbesserung. Demnach war bei einer Verringerung des K-/LPS um etwa 20 Punkte eine Verschlechterung des Gesundheitszustands gegeben. Wie aus der mündlichen Anhörung hervorging, lag die endgültige Beurteilung, ob eine Verschlechterung vorlag, jedoch beim ärztlichen Prüfpersonal. Aus den vorgelegten Analysen zeigt sich, dass die beobachteten Veränderungen im K-/LPS überwiegend 10 Punkte betragen und somit nicht der 15% Skalenspannweite, wie im IQWiG Methodenpapier für komplexe Skalen definiert, entsprachen.</p> <p>Eine Verbesserung/Verschlechterung des klinischen Zustands beruhte somit überwiegend auf der subjektiven Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Beurteilung des klinischen Zustands in Kenntnis der radiologischen Befunde erfolgte.</p> <p>Aus den vorgelegten Daten geht weiterhin hervor, dass bei über 80% der Patientinnen und Patienten der Baseline-Wert bei 100 Punkten</p>

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(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. Eine Verbesserung um 20 Punkte wäre in diesen Fällen nicht möglich gewesen.</p> <p>Weiterhin war keine systematische Erfassung des K-/LPS durch das ärztliche Prüfpersonal über den gesamten Beobachtungszeitraum sichergestellt, da die Rücklaufquoten zu Woche 16 im Interventionsarm bei ca. 93% und demgegenüber im Vergleichsarm bei lediglich ca. 46% lagen.</p> <p>Aufgrund dieser relevanten Unsicherheiten lassen sich aus Sicht des G-BA die vorliegenden Daten zum Ansprechen anhand der RANO-Kriterien nicht mit hinreichender Sicherheit valide bewerten. Es wird daher kein für die Nutzenbewertung relevanter Vorteil für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib abgeleitet. Da es sich um den primären Endpunkt der Studie G2201 handelt, werden die vorgelegten Daten dargestellt.</p> <p>Davon unbenommen wird das Ansprechen anhand der RANO-Kriterien im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein relevanter klinischer Parameter erachtet.</p>

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25, Validität RANO	<p>Anmerkung: In Abschnitt 2.3.2 wird in der GBA Bewertung auf S. 25 unter „Validität“ die Verwendung der RANO Kriterien für die Endpunkte Tumoransprechen und Progression kritisiert. Zu dem Zeitpunkt der Öffnung und Durchführung der Studie G2201 waren die Pädiatrie-spezifischen RAPNO – Kriterien noch nicht publiziert und konnten daher keine Anwendung in der Studie finden. In der Studie G2201 wurden für den primären Endpunkt die sogenannten LGG-RANO Kriterien angewendet, die sich auf T2/FLAIR Sequenzen und nicht auf T1+KM Sequenzen beziehen. Damit entspricht das verwendete Messverfahren der gängigen klinischen Praxis. Eine kürzliche Studie vergleicht zudem an einer Kohorte von pädiatrischen LGG Patienten direkt die Beurteilung der Tumorgrösse/Response auf eine zielgerichtete Therapie nach RANO-LGG versus RAPNO-Kriterien und sieht keine klinisch relevanten Unterschiede [10]. Diese Studie wird in der GBA Nutzenbewertung auch zitiert. Zusammengefasst stimmen wir der Beurteilung des GBA, es handele sich um einen Endpunkt mit unklarer Validität, nicht zu.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir schlagen vor auf S. 26 der Satz „Die Validität des Endpunktes wird als unklar eingestuft“ zu streichen</p>	s. obige Ausführungen zur Gesamtansprechrare

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.26 Validität Karnofsky/Lansky	<p>Anmerkung:</p> <p>In Abschnitt 2.3.2 wird unter dem Punkt „Validität“ der Karnofsky-Lansky Performance Status als Endpunkt in seiner klinischen Relevanz in der GBA – Bewertung für die GG201-Studie kritisiert. Im klinischen Alltag hat sich die Einschätzung des Allgemeinzustandes von Kindern- und Jugendlichen in der Kinderonkologie bewährt und findet sich in zahlreichen kideronkologischen Studien als Endpunkt [11] sowie auch in den RAPNO Kriterien für HGGs wieder. Auch wenn Karnofsky/Lansky keine spezifischen neurologischen Defizite beschreibt, wie der GBA Kommentar richtig schreibt, beschreibt der Performance Status doch den klinischen und allgemeinen neurologischen Status in der Gesamtheit der Erkrankungs- und Therapiebedingten Einflüsse auf einen Patienten und kann daher als Maß für die allgemeine Lebensqualität eines Patienten dienen [12].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir schlagen vor auf S. 26 der Satz „Die Validität des Endpunktes wird als unklar eingestuft“ zu streichen</p>	s. obige Ausführungen zur Gesamtansprechrare

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.26/2 7 Progre ssionsf reies Überle ben	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in Abschnitt 2.3.2 auf S. 26 und S.27 kritisch bewertet. Unter „Patientenrelevanz“ auf S. 27“ wird darauf verwiesen, dass nach RANO eine radiologische Progression alleine, ohne Verschlechterung des klinischen Zustandes nicht als Patienten-relevant erachtet wird. Die GPOH teilt diese Auffassung nicht. Eine radiologische Progression -auch ohne klinische Verschlechterung- wird von der GPOH als Patienten-relevant erachtet, da dieses die fehlende Wirksamkeit einer anti-tumoralen Therapie dokumentiert. Im klinischen Alltag ist die Konsequenz, eine laufende onkologische Therapie zu beenden bzw. zu wechseln. Dieses gilt gleichermaßen für LGG wie auch HGGs. Bei den LGG-Patienten ist darüber hinaus eine radiologische Krankheitsprogression mit einem langfristig erhöhten Risiko für ein neues oder sich verschlechterndes neurologisches Defizit vergesellschaftet, sodass auch hier der Wechsel einer onkologischen Therapie im klinischen Alltag indiziert ist. Eine rein radiologische Progression wurde auch als Endpunkt für Studien verwendet, die den Therapiestandard der Carboplatin/Vincristin Chemotherapie festgelegt haben [2] [3]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Streichung des Satzes auf S. 26 Zeilen 14+15: Der Endpunkt</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie G2201 definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression erhoben mittels RANO-Kriterien oder dem Tod durch jedwede Ursache.</p> <p>Unter Dabrafenib in Kombination Trametinib war das PFS im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Vincristin statistisch signifikant um 17,7 Monate verlängert.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der RANO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste.</p> <p>Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinische Zustand anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (PS) durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben und beurteilt wurde.</p>

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Einschränkungen bei der Validität nicht berücksichtigt.</p> <p>Streichung des Satzes auf S.27 Zeile 14 „Daher ist die Patientenrelevanz insgesamt unklar“</p>	<p>Für die Beurteilung des klinischen Zustands gelten dieselben Unsicherheiten wie unter der Gesamtansprechrate beschrieben. Zudem reichte beim PFS das Vorliegen eines erfüllten Kriteriums aus, um als Krankheitsprogression gezählt zu werden. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung des klinischen Zustands vorlag und bei wie vielen eine Veränderung bei den bildgebenden Verfahren ausschlaggebend war. Darüber hinaus liegen keine (bewertbaren) Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zu patientenberichteten Endpunkten aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Diese Ergebnisse wären im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Es bleibt somit insbesondere unklar, inwieweit das verlängerte PFS unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in der Studie G2201 mit einem Vorteil hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik verbunden war.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – erhoben anhand der RANO-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität und / oder Lebensqualität verbunden ist.</p>

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher nicht herangezogen.
S. 67 Kapitel 4.2.3	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 4.2.3 „Morbidity“ wird erneute auf die fehlende Patientenrelevanz der Endpunkte „Tumoransprechen“ und „Progressionsfreies Überleben“ hingewiesen. Dieses wird von der GPOH anders bewertet und auf die o.a. Ausführungen zur klinischen Bedeutung der Endpunkte hingewiesen.</p> <p>Die Daten zur Lebensqualität anhand des PROMIS PGH 7+2 werden vom GBA aufgrund niedriger Rücklaufquoten als nicht auswertbar kommentiert. Die GPOH sieht die Daten als eingeschränkt beurteilbar an und weist daraufhin, dass erstmalig überhaupt Daten zur Lebensqualität aus einer randomisierten Studie vorliegen. In der bis dato durchgeführten Standardchemotherapie mit Carboplatin/VCR liegen keine solchen Daten vor [3]. Daher werden die PROMIS PGH 7+2 Daten als eingeschränkt beurteilbar und als ergänzende klinisch relevante Zusatzinformationen betrachtet wie auch die beobachteten und deskriptiv</p>	<p><i>Symptomatik (PROMIS PGH 7+2)</i></p> <p>Der Endpunkt Symptomatik der LGG-Kohorte der Studie G2201 wurde mittels PROMIS PGH 7+2 erhoben. Die Daten sind jedoch aufgrund einer Rücklaufquote < 70 % in einem Arm und großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %) nicht auswertbar.</p>

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beschriebenen Visusänderungen unter der Therapie [8] (supplement F1 und T1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Den folgenden Satz auf S.67 Kapitel 4.2.3 ändern „Morbidity“ ... die vom pU ergänzten dargestellten Daten zum PROMIS... nicht auswertbar ändern in ... nur eingeschränkt auswertbar. Den darauffolgenden Satz „Es liegen keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Morbidity vor“ streichen.</p>	
S. 67 Kapitel 4.2.4	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 4.2.4 „Lebensqualität“ Die Daten zur Lebensqualität anhand des PROMIS PGH 7+2 werden vom GBA aufgrund niedriger Rücklaufquoten als nicht auswertbar kommentiert. Die GPOH sieht die Daten als eingeschränkt beurteilbar an und weist daraufhin, dass erstmalig überhaupt Daten zur Lebensqualität aus einer randomisierten Studie vorliegen. In der bis dato durchgeführten Standardchemotherapie mit Carboplatin/VCR liegen keine solchen Daten vor [3]. Daher werden die PROMIS PGH 7+2 Daten in der G2201 Studie als eingeschränkt beurteilbar und als ergänzende</p>	<p>Die Lebensqualität in der LGG-Kohorte der Studie G2201 wurde mittels PROMIS PGH 7+2 erhoben. Die Daten sind jedoch aufgrund einer Rücklaufquote < 70 % in einem Arm und großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %) jedoch nicht auswertbar.</p>

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinisch relevante Zusatzinformationen betrachtet wie auch die beobachteten Visusänderungen [8] (supplement F1 und T1).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: S.67 Kapitel 4.2.4 „Lebensqualität“: den Satz „Diese waren aufgrund zu geringer Rücklaufquoten... nicht auswertbar“ ändern in „Diese waren aufgrund zu geringer Rücklaufquoten ... nur eingeschränkt auswertbar. Den darauffolgenden Satz „Es liegen keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität vor“ streichen.</p>	
S.73	<p>Anmerkung In Tabelle 29 fehlt in der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse die Darstellung zur Morbidität (ORR und PFS). Wie oben ausgeführt sind die Ergebnisse zu den Endpunkte ORR und PGS klinisch relevant und sollten in der Tabelle dargestellt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung eines Abschnitts Morbidität mit Darstellung von ORR und PFS In der Tabelle 29 und dem Effekt „einfacher Pfeil nach oben“ zugunsten von Dabrafenib+Tremetinib für die G2201, LGG Kohorte</p>	s. obige Ausführungen zur Gesamtansprechrates und zum PFS

Literaturverzeichnis

1. Gnekow, A.K., et al., SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr*, 2019. 231(3): p. 107-135.
2. Gnekow, A.K., 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 Oncol*, 2012. 14(10): p. 1265-84.
3. Gnekow, A.K., et al., A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma - A final report. *Eur J Cancer*, 2017. 81: p. 206-225.
4. Jones, D.T., et al., Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res*, 2008. 68(21): p. 8673-7.
5. Pfister, S., et al., BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J Clin Invest*, 2008. 118(5): p. 1739-49.
6. Zhang, J., et al., Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet*, 2013. 45(6): p. 602-12.
7. Ryall, S., et al., Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell*, 2020. 37(4): p. 569-583 e5.
8. Bouffet, E., et al., Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*, 2023. 389(12): p. 1108-1120.
9. von Bueren, A.O., et al., FINAL ANALYSIS OF THE HIT-HGG-2007 TRIAL (ISRCTN19852453): SIGNIFICANT SURVIVAL BENEFIT FOR PONTINE AND NON-PONTINE PEDIATRIC HIGH-GRADE GLIOMAS IN COMPARISON TO PREVIOUS HIT-GBM-C/-D TRIALS. *Neuro Oncol*, 2022(24): p. 63-64.
10. Kilburn, L.B., et al., The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. *Nat Med*, 2024. 30(1): p. 207-217.
11. Carceller, F., et al., Prognostic factors of overall survival in children and adolescents enrolled in dose-finding trials in Europe: An Innovative Therapies for Children with Cancer study. *Eur J Cancer*, 2016. 67: p. 130-140.
12. Lansky, S.B., et al., The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer*, 1987. 60(7): p. 1651-6.

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2024
Stellungnahme zu	Dabrafenib (Finlee)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2024 eine Nutzenbewertung zu Dabrafenib (Finlee) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Dabrafenib ist zugelassen für die Behandlung von pädiatrischen Patient*innen ab einem Alter von 1 Jahr mit einem malignen Gliom mit einer BRAF-V600E-Mutation. Das IQWiG unterscheidet zwischen a) Patient*innen mit einem niedriggradig malignen Gliom, die eine systematische Therapie benötigen; sowie b) Patient*innen mit einem hochgradig malignen Gliom, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben. Das Arzneimittel wird in Kombination mit Trametinib eingesetzt. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse aus den zwei zulassungsbegründenden Studien, eine Phase-II-Studie mit 2 Kohorten (davon eine mit aktiv-kontrollierter RCT) sowie eine offene Phase-I/II-Studie, berichtet die G-BA-Geschäftsstelle Vorteile bei den unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grade ≥ 3) sowie bei unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Diese Vorteile werden für die LGG-Kohorte (niedriggradiges malignes Gliom) ausgewiesen. Der Hersteller beansprucht sowohl für diese als auch die HGG-Kohorte (hochgradig malignes Gliom) einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p>	<p><i>Gesamtansprechrates</i></p> <p>Die Gesamtansprechrates (ORR) war der primäre Endpunkt in der Studie G2201. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte anhand der RANO-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA u.a. die relevanten Endpunkte Gesamtansprechrates sowie progressionsfreies Überleben nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Kriterien durch ein zentrales, unabhängiges Reviewkomitee sowie durch das Prüfpersonal.</p> <p>Die Kriterien zum Response Assessment Neuro-Oncology (RANO) umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden.</p> <p>Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/LPS) durch den Prüfarzt, wobei für Kinder unter 16 Jahren der Lansky-PS, für Kinder ≥ 16 Jahren der Karnofsky-PS erhoben wurde.</p> <p>Die Gesamtansprechrates wurde wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen <p>Dabei wurde das vollständige Ansprechen wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschwinden aller messbaren und nicht messbaren Läsionen für mindestens 4 Wochen im MRT-Scan und keine neuen Läsionen • Keine Einnahme von Steroiden oder nur physiologische Ersatzdosen • Stabiler oder verbesserter klinischer Zustand <p>Das partielle Ansprechen war folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50%ige Reduktion aller messbaren Läsionen im Vergleich zum Ausgangswert für mindestens 4 Wochen • Kein Fortschreiten der nicht messbaren Erkrankung und keine neuen Läsionen. • Kortikosteroiddosis durfte nicht höher als die Dosis zum Zeitpunkt des Baseline-Scans sein

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Stabiler oder verbesserter klinische Zustand <p>Erfolgt in beiden Fällen (CR und PR) 4 Wochen später kein bestätigender Scan, wird dies nur als stabile Erkrankung gewertet. Zudem mussten für ein CR und PR alle aufgeführten Kriterien erfüllt sein (UND-Verknüpfung).</p> <p>Die in der Studie verwendeten RANO-Kriterien entsprechen dem klinischen Standard zum Zeitpunkt des Studienbeginns, welche gemäß Aussagen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung auch entsprechend umgesetzt wurde.</p> <p>Bei Betrachtung der Ergebnisse zur Gesamtansprechrates zeigt sich bei 52,1% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ein PR, bei 2,7% ein CR. Im Kontrollarm war ein PR bei 13,5%, ein CR bei 2,7% der Patientinnen und Patienten zu beobachten. Insgesamt liegt ein statistisch signifikanter Vorteil in der Gesamtansprechrates von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der Carboplatin und Vincristin vor.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Beurteilung des klinischen Zustands durch das ärztliche Prüfpersonal:</p> <p>Es lagen im Studienprotokoll nur Kriterien für eine Verschlechterung vor, nicht jedoch für eine Verbesserung. Demnach war bei einer Verringerung des K-/LPS um etwa 20 Punkte eine Verschlechterung des Gesundheitszustands gegeben. Wie aus der mündlichen Anhörung hervorging, lag die endgültige Beurteilung, ob eine Verschlechterung vorlag, jedoch beim ärztlichen Prüfpersonal. Aus den vorgelegten Analysen zeigt sich, dass die beobachteten Veränderungen im K-/LPS überwiegend 10 Punkte betragen und somit nicht der 15% Skalenspannweite, wie im IQWiG Methodenpapier für komplexe Skalen definiert, entsprachen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Verbesserung/Verschlechterung des klinischen Zustands beruhte somit überwiegend auf der subjektiven Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Beurteilung des klinischen Zustands in Kenntnis der radiologischen Befunde erfolgte.</p> <p>Aus den vorgelegten Daten geht weiterhin hervor, dass bei über 80% der Patientinnen und Patienten der Baseline-Wert bei 100 Punkten (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. Eine Verbesserung um 20 Punkte wäre in diesen Fällen nicht möglich gewesen.</p> <p>Weiterhin war keine systematische Erfassung des K-/LPS durch das ärztliche Prüfpersonal über den gesamten Beobachtungszeitraum sichergestellt, da die Rücklaufquoten zu Woche 16 im Interventionsarm bei ca. 93% und demgegenüber im Vergleichsarm bei lediglich ca. 46% lagen.</p> <p>Aufgrund dieser relevanten Unsicherheiten lassen sich aus Sicht des G-BA die vorliegenden Daten zum Ansprechen anhand der RANO-Kriterien nicht mit hinreichender Sicherheit valide bewerten. Es wird daher kein für die Nutzenbewertung relevanter Vorteil für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib abgeleitet. Da es sich um den primären Endpunkt der Studie G2201 handelt, werden die vorgelegten Daten dargestellt.</p> <p>Davon unbenommen wird das Ansprechen anhand der RANO-Kriterien im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein relevanter klinischer Parameter erachtet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das Progressionsfreie Überleben war in der Studie G2201 definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression erhoben mittels RANO-Kriterien oder dem Tod durch jedwede Ursache.</p> <p>Unter Dabrafenib in Kombination Trametinib war das PFS im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Vincristin statistisch signifikant um 17,7 Monate verlängert.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der RANO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste.</p> <p>Die RANO-Kriterien berücksichtigen neben bildgebenden Verfahren auch den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, wobei der klinische Zustand anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (PS) durch das ärztliche Prüfpersonal erhoben und beurteilt wurde.</p> <p>Für die Beurteilung des klinischen Zustands gelten dieselben Unsicherheiten wie unter der Gesamtansprechrate beschrieben. Zudem reichte beim PFS das Vorliegen eines erfüllten Kriteriums aus, um als Krankheitsprogression gezählt zu werden. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung des klinischen Zustands vorlag und bei wie vielen eine Veränderung bei den</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bildgebenden Verfahren ausschlaggebend war. Darüber hinaus liegen keine (bewertbaren) Ergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zu patientenberichteten Endpunkten aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Diese Ergebnisse wären im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.</p> <p>Es bleibt somit insbesondere unklar, inwieweit das verlängerte PFS unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in der Studie G2201 mit einem Vorteil hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik verbunden war.</p> <p>Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – erhoben anhand der RANO-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität und / oder Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher nicht herangezogen.</p>
<p>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen haben jedoch keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dabrafenib.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
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 –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Denzer-Lippmann

Frau Dr. Gartner-Freyer

Frau Dr. Schober

Herr Klein-Hessling

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Witt

Herr Prof. Dr. Kramm

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Weidl

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:38 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag, und ich begrüße Sie herzlich zu der heutigen Anhörung. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete Herrn Hecken bei dieser Anhörung.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Dabrafenib in Verbindung mit Trametinib. Die Kombination aus diesen Wirkstoffen wird eingesetzt zur Behandlung des malignen Glioms mit einer BRAF-V600E-Mutation ab dem Alter von einem Jahr im Bereich der Low-Grade-Glioma und der High-Grade-Glioma. Hierzu sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer, der Firma Novartis Pharma GmbH, von den Fachgesellschaften von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH, und als weiteren pharmazeutischer Unternehmern von der Firma Servier Deutschland GmbH sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen Wortprotokoll geführt, und ich muss dazu zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Denzer-Lippmann, Frau Gartner-Freyer, Frau Schober und Herr Klein-Hessling, für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Professor Dr. Witt und Herr Professor Dr. Kramm, für Servier Deutschland Herr Dr. Weidl sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch.

Zunächst erhält der pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, in unsere heutige Anhörung einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer trägt für den pharmazeutischen Unternehmer vor?

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Ich werde vortragen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Gartner-Freyer, Sie haben das Wort.

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Ich darf zuerst das Team von heute vorstellen: Frau Katharina Schober für die medizinischen Fragestellungen, Herr Thomas Klein-Hessling für die statistischen Fragestellungen und Frau Melanie Denzer-Lippmann für Fragen zum Dossier und der Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Daniela Gartner-Freier, und ich bin heute die Leitung des Anhörungsteams von Novartis.

Sie sagten es bereits eingangs, heute geht es um die beiden Orphan Drugs Dabrafenib mit dem Handelsnamen Finlee zusammen mit Trametinib mit dem Handelsnamen Spexotras. Finlee-Spexotras hat zwei Anwendungsgebiete, wie Sie auch schon sagten. Einmal ist Finlee-Spexotras zugelassen zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Alter von einem Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom, auch LGG genannt, mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen. Zweitens ist Finlee-Spexotras zugelassen zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von einem Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom, auch HGG genannt, mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor jedoch mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.

Folgende Punkte möchten wir heute aufgreifen: Erstens die Schwere der Erkrankung und die Notwendigkeit einer alternativen Therapieoption beim BRAF-V600E-mutierten HGG und LGG, zweitens die Patientenrelevanz von Tumoransprechen und Progression-Free-Survival, also PFS, in dieser besonderen Situation inklusive der Nachreichung weiterer Analysen zu diesen Endpunkten und drittens den Stellenwert von Dabrafenib/Trametinib als alternative Therapieoption in diesen Anwendungsgebieten.

Zunächst zum ersten Punkt: Wir reden hier über eine sehr seltene Erkrankung bei Kindern mit circa 100 Patienten in Deutschland für beide Anwendungsgebiete zusammen. Beim pädiatrischen Gliom handelt es sich um eine extrem seltene, bösartige Erkrankung des zentralen Nervensystems bei Kindern und Jugendlichen. Abhängig vom Malignitätsgrad werden Gliome als niedriggradig und hochgradig maligne eingestuft. Zusätzlich werden die Gliome basierend auf molekulargenetischen Veränderungen klassifiziert. Alle Patienten in den für Finlee-Spexotras zugelassenen Anwendungsgebieten haben eine äußerst schlechte Prognose.

Lassen Sie mich bitte etwas genauer auf die Gründe dafür eingehen: Die Krankheitslast ist vor allem bei pädiatrischen Patienten mit HGG außerordentlich hoch; denn die Tumoren wachsen meist aggressiv und lokal verdrängend. Die Kinder versterben sehr schnell, und Rezidive treten häufig und schon innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Erstdiagnose auf. Auch das LGG kann lebensbedrohlich werden, und mit einer BRAF-V600E-Mutation haben LGG-Patienten eine schlechtere Prognose als ohne diese Mutation. Führen wir uns bitte für die beiden für Finlee-Spexotras zugelassenen Anwendungsgebiete HGG und LGG einmal vor Augen: Derzeit sind lediglich unzureichende Therapien verfügbar, und die bestehenden Therapien umfassen meist eine systemische Chemotherapie oder beim HGG altersabhängig auch eine kombinierte Chemo- und/oder Strahlentherapie.

Diese sind mit einer hohen Toxizität und massiven Nebenwirkungen verbunden. Genau diese stellen für die betroffenen Kinder und Jugendlichen eine enorme Belastung dar, und das nicht nur körperlich. Nein, auch die psychische Belastung ist außerordentlich groß. Die Patienten müssen unter anderem therapiebedingt häufig zum Arzt, und sie können nicht oder nur sehr wenig am Sozialleben teilhaben. Vor allem bei pädiatrischen Patienten mit einem HGG muss bei Nichtansprechen der Erstlinientherapie eine erneute Behandlung aufgrund der geringen Überlebenswahrscheinlichkeit sorgfältig abgewogen werden. Diese Patienten können oft nur noch palliativ versorgt werden.

Kommen wir zum zweiten Punkt, der Patientenrelevanz von Tumoransprechen und PFS sowie den nachgereichten Daten: Finlee-Spexotras weist ein gutes Tumoransprechen auf, und genau das ist in den vorliegenden Anwendungsgebieten in höchstem Maße patientenrelevant. Auch in der Praxis ist eine effiziente Reduktion bzw. Stabilisierung der Tumormasse von hoher Relevanz. In der vorliegenden Studie wird das Tumoransprechen über die anerkannten RANO-Kriterien gemessen, die vom G-BA bereits in anderen Verfahren akzeptiert wurden. Die RANO-Kriterien umfassen auch den Kortikosteroidverbrauch sowie den klinischen Status. Beides ist für den Patienten deutlich spürbar und damit patientenrelevant.

In seiner Nutzenbewertung hat der G-BA das im Dossier dargestellte Tumoransprechen in der verwendeten Operationalisierung als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Die Konkretisierung der Operationalisierung sowie die Patientenrelevanz dieses Endpunkts haben wir nun in unserer Stellungnahme klar adressiert und zusätzlich für die LGG-Kohorte ergänzende Analysen eingereicht, unter anderem Tumoransprechen und PFS unter Ausschluss der Bildgebung. Auch diese Daten zeigen signifikante Vorteile von Finlee-Spexotras versus Chemotherapie.

Weiterhin ist festzustellen, dass Finlee-Spexotras mit gut handhabbaren Nebenwirkungen das progressionsfreie Überleben verlängert, und insgesamt können signifikante Vorteile hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse, Abbrüche wegen unerwünschten Ereignissen sowie fast aller spezifischen unerwünschten Ereignissen gegenüber der Chemotherapie bei LGG-Patienten in unserer Studie gezeigt werden. Ich möchte betonen, dass wir uns glücklich schätzen können, dass wir in der LGG-Indikation eine Head-to-Head-Studie durchführen konnten und damit eine direktvergleichende, randomisierte Evidenz in einer Orphan-Indikation verfügbar ist.

Nun zum dritten Punkt, dem Stellenwert von Finlee-Spexotras: Finlee-Spexotras ist im Vergleich zur herkömmlichen Standardtherapie eine vergleichsweise verträglichere Therapieoption. Finlee-Spexotras ist im Gegensatz zu anderen Therapien auch als eine orale Therapie verfügbar, und dies stellt sowohl für die Patienten als auch für deren Angehörige eine enorme Entlastung dar, da die Therapie im gewohnten Umfeld zu Hause stattfinden kann, Dauer und Häufigkeit von oftmals psychisch belastenden Arztbesuchen reduziert werden können und somit eine größere Teilhabe am Alltag und dem Sozialleben ermöglicht wird.

Lassen Sie mich bitte zusammenfassen: Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer sicheren und wirksamen Therapie bei pädiatrischen Patienten mit LGG und HGG, und genau dieser Bedarf kann durch Finlee-Spexotras bei Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation gedeckt werden. Finlee-Spexotras stellt eine verträglichere Therapieoption im Vergleich zur herkömmlichen Standardtherapie für pädiatrische Patienten mit einer äußerst ungünstigen Prognose dar. Somit weist Finlee-Spexotras ein verbessertes Tumorsprechen, eine Senkung des Progressionsrisikos und zudem eine gute Verträglichkeit auf. Die orale Darreichungsform führt zudem zu einer Entlastung der Patienten und ihrer Angehörigen. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gartner-Freyer. Ich hätte zwei Fragen an die Kliniker: In Ihrer schriftlichen Stellungnahme führen Sie aus, dass eine radiologische und/oder klinische Stabilisierung beim Low-Grade-Gliom als Behandlungserfolg gewertet wird. Können Sie hierzu bitte noch einmal ausführen?

Zweitens: Weiterhin geht aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme hervor, dass sich die Einschätzung des Allgemeinzustandes mittels Karnofsky/Lansky, also einem Index im klinischen Alltag, in der Kinderonkologie bewährt hat, obwohl dieser keine spezifischen neurologischen Defizite beschreibt. Können Sie diesen Zusammenhang noch einmal in den Kontext der Low- und High-Grade-Gliome setzen? – Herr Kramm hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH): Die Neurologie spielt für den Allgemeinzustand des Patienten eine entscheidende Rolle, inwieweit man im täglichen Leben, im Alltag auf Hilfen angewiesen ist, inwieweit man altersgerecht an Spiel und Schule und was auch immer zum kindgerechten Leben gehört, teilnehmen kann. Ob man vergesslich ist, ob man weniger ein Kurzzeitgedächtnis hat, ob man insgesamt körperlich eingeschränkt, vielleicht sogar halbseitig gelähmt ist – das alles spielt da hinein und wird durch die Neurologie beeinflusst. Der Lansky-Score für Kinder unter 16 Jahren und der Karnofsky-Score für Patienten über 16 Jahre erfassen das sehr gut. Das ist für uns in der Klinik ein sehr guter Parameter, um den Allgemeinzustand und die Lebensqualität einzuschätzen. Ob das an der einen oder anderen neurologischen Schädigung liegt, ist vollkommen irrelevant, ehrlich gesagt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Kramm. – Herr Professor Witt, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Vielen Dank für die Gelegenheit, hier sprechen zu können. Bezüglich der Performance-Scores stimme ich Herrn Kramm vollkommen zu. Ich wollte zusätzlich auf Ihre erste Frage eingehen, was die Stabilisierung und die klinische Bedeutung von Erkrankungsstabilisierung, MRT, aber auch in der Funktion für das niedriggradige Gliom bedeutet. In dem Behandlungsalgorithmus, der routinemäßig in Deutschland, auch in Europa, bei Patienten mit einem niedriggradigen Gliom durchgeführt wird, wird eine Erkrankung, die durch eine therapeutische Maßnahme zu einer Stabilisierung führt, also ein Patient, der vorher eine progrediente Erkrankung hatte, dann behandelt wird und es unter der Therapie zu einer Stabilisierung, als Behandlungserfolg gewertet. Der Hintergrund ist, dass durch die Erkrankungsstabilisierung zum einen ein fortschreitendes neurologisches Defizit im Gehirn oder die Zerstörung von eloquenten Regionen aufgehalten wird, zum anderen sich im entwickelnden Gehirn weitere therapeutische Maßnahmen, insbesondere die Bestrahlung, die zu langzeitneurokognitiven Schäden führen kann, aufgeschoben wird.

Das ist bei Kindern und Jugendlichen gerade in den ersten Lebensjahren ein wesentliches Therapieziel, das erreicht werden kann, sodass im klinischen Alltag immer dann, wenn es zu einer Stabilisierung der Erkrankung gekommen ist, die begonnene Therapie weiter fortgeführt wird. Nur dann, wenn es zu einer progredienten Erkrankung kommt im MRT, dann wird ein Therapiewechsel vollzogen und die begonnene Therapie als nicht wirksam beendet. Ähnliches gilt für Funktionsuntersuchungen. Wenn zum Beispiel bei Patienten mit einer Sehbahnschädigung eine zu Therapiebeginn vorhandene eingeschränkte Visusleistung unter der Therapie stabilisiert werden kann und nicht weiter fortschreitet, wird das auch als Behandlungserfolg gewertet und die begonnene Therapie fortgesetzt.

Insofern stimmen wir der Einschätzung oder der Stellungnahme des G-BA in dieser Hinsicht nicht zu, in der steht, dass eine Stabilisierung des MRT oder auch eine klinische Funktion für den Patienten nicht relevant ist. Das ist im klinischen Alltag und in unseren Behandlungsalgorithmen so nicht abgebildet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Witt. – Ich darf die allgemeine Fragerunde durch die Bänke eröffnen. Wer möchte beginnen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Bei mir hat sich eine Frage ergeben, auch hinsichtlich der Anwendung des Karnofsky- und Lansky-Performance-Status. Ich habe gelesen, dass im Rahmen des eigentlichen RANO-Moduls für die Erhebung des klinischen Zustandes sogenannte Nano-Kriterien oder ein Nano-Score verwendet wird. Warum wurde hier davon abgewichen, bzw. welche Konsequenzen hat das für die Einschätzung des Tumoransprechens? – Die Frage geht sowohl an Novartis als auch an Herrn Professor Witt und Herrn Professor Kramm.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Jantschak. Wer möchte darauf antworten?

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Vonseiten Novartis Pharma kann gerne Frau Schober hierzu eine Antwort geben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gern. Frau Schober, legen Sie los.

Frau Schober (Novartis): Vielen Dank für diese Frage. Ich möchte allgemein darauf eingehen, dass der klinische Status neben der Bildgebung und dem Korticosteroidverbrauch in die RANO-Kriterien einfließt. Nun ist es jedoch so, dass nicht eindeutig definiert ist, wie im Rahmen der RANO-Kriterien der klinische Status zu erfassen ist. So wird beispielsweise der eben diskutierte Karnofsky- und Lansky-Performance-Status genannt, aber auch unter anderem der WHO- oder ECOG-Performance-Status. Diese werden regelhaft verwendet, um den klinischen Status abzubilden und um diesen in Studien vergleichbar zu machen. In der Literatur werden diese Scores auch empfohlen. Nun sprechen Sie auf den Nano-Scale an. Dieser kann zwar in diesem Zusammenhang als eine weitere Option gesehen werden, ist aber ohne klare Empfehlung zur Erfassung lediglich erwähnt. Aus diesem Grund wurden der Lansky- und der Karnofsky-Performance-Score in der G2201-Studie verwendet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Dann haben wir jetzt noch Antworten von Herrn Professor Kramm und Herrn Professor Witt.

Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH): Frau Schober hat das, finde ich, schon sehr gut ausgeführt. Im klinischen Alltag – und das betrifft alle teilnehmenden pädiatrischen klinischen Zentren – sind der Lansky- und der Karnofsky-Index absoluter Standard, und das ist unabhängig davon, ob es sich um eine Hirntumorstudie, ein Leukämiestudie, eine Knochentumorstudie, eine Lymphomstudie handelt. Das ist der Index, der die Performance, die Lebensqualität des Patienten direkt widerspiegelt. Deshalb ist das der absolute Standard und alles andere wie Nano-Scale, RANO-Kriterien sind nur Zugaben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Kramm. – Herr Professor Witt.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Dem kann ich nicht mehr viel hinzufügen. In einem solchen klinischen Studien-Setting muss man die Feasibility von Endpunkten berücksichtigen. Da muss man Messverfahren verwenden, die im klinischen Alltag weit verbreitet sind und in der Routine angewendet werden. Das spricht für Lansky/Karnofsky versus den Nano-Scale, der im klinischen Alltag, soweit ich es überblicken kann, in Deutschland in der Routine nicht weit verbreitet ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Witt. Wir kommen zu einer nächsten Frage. Frau Dr. Ludwig vom GKV-Spitzenverband.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eigentlich zwei Fragen, aber weil wir jetzt schon ein wenig in diese methodische Sache gekommen sind, würde ich damit anfangen. Sie hatten diese Endpunkte nachgereicht – ich würde eher sagen, dass es neue Endpunkte sind –: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des klinischen Status, Zeit bis zur Verbesserung des klinischen Status bzw. Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Status. Herr Jantschak hat eben richtig gesagt, dass zur Beurteilung des klinischen Status Karnofsky/Lansky, aber Sie geben auch im Dossier an, gleichzeitig WHO-Performance-Status und ECOG-Performance-Status gemessen wurde. Mich würde interessieren, ob die Beurteilung ausschließlich mit Karnofsky/Lansky oder irgendwie mit einer Gesamtschau aller drei Skalen erfolgte.

Wir wissen auch nichts zu den Schwellenwerten für eine Verbesserung. Für die Verschlechterung wurde im Dossier etwas dargestellt, aber auch das ist nicht ganz klar. Welche Schwellenwerte wurden da angelegt? Das war in den Studienunterlagen nicht präspezifiziert. Wir haben keine Literatur dazu gefunden, welche Schwellenwerte für eine Verbesserung ableitbar wären. Diesbezüglich wäre noch die Frage, warum Sie diese Endpunkte nicht für die HGG-Kohorte nachgereicht haben. Sie ist zwar nur einarmig, aber es ist kritisch, dass Sie die nicht auch für die HGG-Kohorte nachgereicht haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Dr. Ludwig. Wer möchte antworten?

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Frau Ludwig, vielen Dank für die Fragen. Es waren jetzt doch einige Fragen in Ihren Ausführungen. Könnten Sie bitte noch einmal konkretisieren, was Sie genau von uns wissen möchten?

Frau Dr. Ludwig: Gerne. Es ging erst einmal darum, ob der klinische Status nur mit Karnofsky/Lansky oder aus einer Mischung der verschiedenen Instrumente erhoben wurde, weil Sie im Dossier auch den ECOG-Performance-Status und den WHO-Performance-Status für die Messung erwähnt haben. Es wäre auch die Frage, welche Schwellenwerte für eine Verbesserung herangezogen werden, weil die nicht in den Studienunterlagen präspezifiziert waren. Für die HGG-Kohorte haben Sie diese Endpunkte nicht nachgereicht. Können Sie diese gegebenenfalls nachreichen? Es wäre für die HGG-Kohorte wichtig, diese Endpunkte zu haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke für diese Erläuterung, Frau Ludwig. – Frau Gartner-Freyer.

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Ganz herzlichen Dank, Frau Ludwig, für die Ausführungen. Zur ersten Frage des klinischen Status würde zunächst Frau Schober gerne antworten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Okay. Frau Schober.

Frau Schober (Novartis): Ich gehe gerne noch einmal auf den ersten Teil Ihrer Frage zum klinischen Status ein. Der wurde, wie Sie erwähnt haben und gerne noch einmal klargestellt haben wollten, in der G2201-Studie ausschließlich mittels Karnofsky- oder Lansky-Performance-Score erhoben. Es ist im Protokoll lediglich exemplarisch dargestellt worden, dass auch der WHO-Performance-Score oder der ECOG zur Erhebung tauglich wären. Aber um es noch einmal klarzustellen, nur der Karnofsky- oder Lansky-Performance-Score sind zur Anwendung gekommen.

Zu Ihrer Frage zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores: Es wurde so vorgegangen, dass der Score in der Studie durch den Prüfarzt erhoben wurde. Das heißt, dass auch eine

Bewertung der Verbesserung oder Verschlechterung im Ermessen des Prüfarztes lag, und die basierte in diesem Fall auf dessen Expertise und klinischer Erfahrung und wurde demnach nach diesem anerkannten Score und den entsprechenden Schwellenwerten durchgeführt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Schober. Ist die Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Die letzte Frage war noch zur HGG-Kohorte, zu diesen Endpunkten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Möchten Sie dazu noch antworten?

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Sehr gerne. Die Frage würde gerne Herr Klein-Hessling übernehmen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Klein-Hessling, bitte.

Herr Klein-Hessling (Novartis): Die Analysen liegen uns mittlerweile vor, und die können wir selbstverständlich gerne nachreichen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kramm, möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH): Ja, als Mandatsträger unserer Fachgesellschaft für die hochgradigen Gliome muss man sagen, das ist eine Erkrankungsgruppe, bei der oft eine sehr rasche klinische Verschlechterung fortschreitet, vor allem in der Rezidivsituation, wie sie hier zur Behandlung ansteht. In einer solchen Situation, finde ich, kann man mit dem Performance-Score nicht den Lebensqualitätszugewinn für den Patienten und die Familie adäquat erfassen, obwohl das jetzt nachgereicht wird. Da spielt die Lebensverlängerung die entscheidende Rolle. Von außen gesehen mag ein Patient mit einer Halbseitenlähmung im Rollstuhl wenig Lebensqualität besitzen. Das würden Ihnen aber die betroffenen Familien und Kinder sicherlich verneinen. Da geht es darum, dass man möglichst viel Zeit miteinander verbringt. Es spielt auch für die Trauerbewältigung der Familie eine Riesenrolle, ob ein Kind schneller oder weniger schnell verstirbt. Da ist die Tatsache, ob eine neurologische Schädigung vielleicht zu einer Minderung der Lebensqualität und des Performance-Status beiträgt, von untergeordneter Rolle. Das ist meine Sicht als Kliniker, der seit 20 Jahren genau diese Familien berät.

Ich muss sagen, ich habe gerade auf „Onkopedia“, der Leitlinienwebsite der Deutschen Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie, also unseren Erwachsenen-Kollegen, nachgeschaut. Dort gibt es eine ganz tolle Beschreibung von ECOG und WHO und die Umrechnung in Karnofsky-Index. Das ist also fließend und kann auch fließend angewandt werden. Das wollte ich noch dazu beitragen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Kramm. – Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Frau Meidtner. Ist das zu diesem oder einem weiteren Thema?

Frau Meidtner: Ich wollte gerne die Frage von Frau Ludwig an den pU wiederholen und nachfragen, ob ich es richtig verstanden habe, dass die Verschlechterung bzw. Verbesserung des klinischen Status nicht so eine Art Responderanalyse war, sondern dass das auf Basis der Einschätzung des Prüfarztes im Fallbericht oder so vorgenommen wurde.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke für diese Nachfrage. Wer möchte?

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Die Frage wird Frau Schober beantworten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Schober.

Frau Schober (Novartis): Vielen Dank für die Frage. Sie haben das richtig verstanden. Es wurde die Bewertung einer Verbesserung oder Verschlechterung wirklich in das Ermessen des Prüfarztes gelegt, weil der Arzt in diesem Fall die langjährige klinische Erfahrung und die Expertise mitbringt, um das zu bewerten. Natürlich wurden die Sprünge in der Skala von dem Arzt selbst bewertet, aber es gab hier keine Vorgaben im Protokoll.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. Herr Jantschak, Sie hatten auch noch eine Frage.

Herr Dr. Jantschak: Ja, genau zu diesem Themenkomplex. Ist es im Rahmen der Erfassung der RANO-Kriterien normal, dass hinsichtlich der Einschätzung der Verbesserung des klinischen Status auf die Prüfarzt-Einschätzung und nicht auf Schwellenwerte zurückgegriffen wird? Ist das quasi klinischer Alltag oder eine Sonderumsetzung der RANO-Kriterien laut Novartis gewesen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte?

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Hierzu kann Frau Schober Stellung nehmen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gerne. Frau Schober, bitte.

Frau Schober (Novartis): Vielen Dank für diese Detailfrage. Ich möchte an dieser Stelle nicht der Expertise der hier anwesenden klinischen Experten vorweggreifen. Nur ist es so, dass der klinische Status durch die Prüfarzte anhand einer Veränderung dieser Schwellenwerte bestimmt wird. Es ist nicht so, dass hier ein anderes Vorgehen gewählt wurde, als es grundsätzlich in der Praxis durchgeführt wird.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kramm, möchten Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH): Ja. Auch die MRT-Kriterien sind subjektiv, auch wenn das jetzt vorgaukelt, dass es da Schwellenwerte gibt, wo man ein Ansprechen oder ein Nichtansprechen bewirkt. Letztendlich liegt das in der subjektiven Beurteilung durch den Untersucher. Wenn dann noch eine klinische Einschätzung im Rahmen eines Scores dazukommt, wird das eher genauer als ungenauer. Es ist klinischer Alltag, dass es keine Messinstrumente gibt, ob ein Patient anspricht oder nicht. Das ist sehr individuell, auch bei der Anwendung der RANO-Kriterien, und je mehr Parameter man hinzufügt, auch klinischer Natur, umso genauer wird es.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Ludwig, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Ludwig: Genau, ich hätte noch eine etwas andere Frage. Am Anfang wurde klargestellt, dass bei den Patienten eine sehr spezifische Symptomatik vorliegt. Man muss sagen, bei den LGG-Patienten gehen wir von einem relativ langen Gesamtüberleben aus, und da spielt die Symptomatik eine große Rolle. Das hat der pharmazeutische Unternehmer selbst gesagt. Die klinischen Stellungnehmer haben schon sehr viel von einer neurologischen Symptomatik gesprochen, aber auch von Visuseinschränkungen. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal ausführen.

Dann wäre die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wenn die Symptomatik in diesem Anwendungsgebiet sehr wichtig ist – Ich konnte keine Daten dazu finden, dass es eine strukturierte Erhebung zu dieser Symptomatik gibt. Zu Visus, epileptischen Anfällen, motorischen Fähigkeiten, kognitiven Einschränkungen usw. gab es keine strukturierte Erhebung. Warum nicht? – Aber vielleicht können die klinischen Stellungnehmer zuerst ausführen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Ludwig. – Herr Professor Kramm, Sie haben sich gemeldet. Können Sie das Thema gleich mit bearbeiten?

Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH): Ich glaube, Herr Witt hatte sich gemeldet, aber ich kann etwas zu den HGG sagen. Je nachdem, wo ein Tumor entsteht, sind die neurologische Symptomatik und die Ausfallerscheinungen sehr vielfältig. Ich komme noch einmal auf Lansky und Karnofsky zurück. Eine Beschreibung der Auswirkungen dieser Ausfälle auf den Allgemeinzustand, auf das Verhalten des Kindes, des Jugendlichen in seinen normalen Tagaktivitäten ist entscheidender, als kleinteilig die Kraftminderung systematisch abzufragen. Das bringt, glaube ich, für die Anwendung und die Beurteilung der Verbesserung weniger, als wenn man das mit

über diese allgemeinen Scores erfasst, die genau erfassen, welche Auswirkungen das auf das tägliche Leben der Patienten hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Witt, bitte.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Bei den niedriggradigen Gliomen ist es in der Tat so, dass der Grund, warum diese Kinder eine systemische Therapie bekommen, ist, dass ein Tumorgrößenwachstum im MRT zunimmt und man die Sorge hat, dass es in naher Zukunft in der eloquenten Region zu irreversiblen neurologischen Schäden kommt. Das ist ein Grund, einen Patienten mit einer Chemotherapie oder einer zielgerichteten Therapie mit Dabrafenib und Trametinib zu behandeln.

Ein zweiter Grund kann sein, wenn Tumoren in der Sehbahn assoziiert sind, dass bei einem eingeschränkten Visus der drohende weitere Sehverlust ein Grund ist, eine Therapie anzufangen, und der dritte Hauptgrund in dieser Patienten-Kohorte sind motorische Einschränkungen, also Tumoren, die im Bereich der motorischen Bahn liegen, die dann zu Halbseitenbeschwerden oder zu Koordinationsstörungen usw. führen. Im klinischen Alltag würde man in der Praxis eine Therapie anfangen und für den Erfolg der Therapie primär das Ansprechen auf den Tumor im MRT beurteilen, zusätzlich als Plan B sozusagen oder Add-on-Information die Verbesserung in der klinischen Symptomatik heranziehen, wobei sich da gezeigt hat, dass die Korrelation mäßig gut ist, sodass als zuverlässiger Parameter für das Ansprechen und letzten Endes den Benefit für die Therapie für den Patienten in erster Linie das MRT genommen wird, aber zusätzlich wie gesagt beispielsweise die Visus-Parameter, oder der Lansky-/Karnofsky-Score.

In der Studie 2201 wurden – das kann die Kollegin von Novartis vielleicht besser ergänzen – auch Visusfunktionen überprüft und vergleichend in der Chemotherapie versus der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe untersucht, im Sinne von der Visusstärke im LogMAR-Scale. Auch dort haben sich positive Tendenzen pro Dabrafenib-Trametinib als weitere zusätzlich funktionell wichtige Informationen für die Therapie in die eine oder andere Richtung gezeigt. Das ist aus unserer Sicht aus der akademischen Gruppe die erste Studie in der Geschichte des niedriggradigen Glioms überhaupt, die in einer randomisierten Studie erste Themen wie Funktionsuntersuchungen, Lebensqualität gemessen hat. Die bisherige Standardtherapie Carboplatin und Vincristin, die es seit 1990 gibt, hat so etwas nie gemacht. Insofern sind das, wenn auch eingeschränkt, dennoch wertvolle und neue Informationen, die erstmalig auch randomisiert geprüft worden sind. Insofern denken wir aus akademischer Sicht, dass das Tendenzen zeigt, die in die richtige Richtung gehen und die wir durchaus im klinischen Alltag positiv bewerten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Witt. – Ich habe eine weitere Frage von Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich hätte die Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, wieso Sie nicht auch Morbiditätsendpunkte erhoben haben, wenn ich es richtig verstanden habe. Das würde uns an der Stelle interessieren. Zur Lebensqualität: Das war auch oft gesagt worden. Aber soweit ich das sehen kann, waren die Daten nicht bewertbar, oder es war so, dass die Rücklaufquoten zu gering waren. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Teupen. – Ich komme gleich auf die andere Wortmeldung zurück. – Pharmazeutischer Unternehmer, wer möchte?

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Hierzu wird Frau Denzer-Lippmann Stellung nehmen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Denzer-Lippmann (Novartis): Vielen Dank für diese Frage. Natürlich ist es wünschenswert, dass wir ein direktes Feedback der Patienten haben und das in Form von patientenberichteten Endpunkten. Wie Sie gesagt haben, ist es in der HGG-Kohorte so, dass

patientenberichtete Endpunkte bei der Erstellung des Studienkonzepts leider nicht aufgenommen wurden. Bei der LGG-Kohorte haben wir glücklicherweise patientenberichtete Endpunkte, und diese wurden mit Promis PGH-7+2 erhoben. Sie haben es angesprochen, formal sind die Rücklaufquoten mit knapp unter 70 Prozent zu gering bzw. auch zwischen den Studienarmen zu unterschiedlich, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden. Dennoch: Wenn wir uns die Situation inhaltlich anschauen, ist es so, dass wir signifikante Vorteile von Dabrafenib und Trametinib bei den Punkten Fatigue und Global Health Score sehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Eine weitere Frage von Herrn Jantschak. Bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine eher allgemeine und umfassende Frage an Herrn Professor Witt und Herrn Professor Kramm, und zwar, wie Sie den Stellenwert von Dabrafenib und Trametinib hier konkret einschätzen. In der LGG-Situation Erstlinie, unter dem Aspekt, der Lebenserwartung dieser Patienten, dem Aspekt, wie schnell die Erkrankung fortschreitet und dem, was, wie gesagt, Dabrafenib und Trametinib an Outcome bietet. Wir sprechen über – ich sage es mal in Anführungsstrichen – eine „Partial Response“ bei der Hälfte der Patienten scheinbar laut der Studiendaten ungefähr. Wenn ich das aus Modul 4 richtig ableiten kann, scheint sich das round about für 30 Monate zu stabilisieren. Wie ist das aus Ihrer Sicht, aus Sicht der Anwender einzuschätzen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Kramm.

Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH): Olaf, vielleicht sagst Du gleich noch was zu den LGGs. Ich kann mich jetzt auf die HGGs beziehen. Wir haben eine absolut palliative Situation, eine Rezidivsituation von HGGs, in der eine Strahlen- und/oder Chemotherapie bereits versagt hat. Das heißt, jeder Lebenszeitgewinn ist ein Volltreffer für die Patienten. Wenn die zu den weniger als 10 Prozent gehören, die eine BRAF-V600E-Mutation haben, dann kann man das immer wie einen Glücksgriff für die Patienten ansehen, weil man dadurch noch eine effiziente Therapie zur Verfügung hat, die zwar nicht zu einer Heilung führt, behaupte ich einmal, aber zu einer Stabilisierung der Tumorsituation und zum verlängerten Überleben. Gleichbedeutend mit dem verlängerten Überleben kann man aus der klinischen Erfahrung sagen, dass damit auch die Lebensqualität nicht nur für den Patienten, sondern auch für die Gesamtfamilie signifikant zunimmt. Für mich ist das eines der drei oder vier molekularen Targets, die sehr gut behandelbar sind, wo es in der an sich hoffnungslosen Situation einen echten Gewinn für die Patienten und die Familien gibt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Kramm. – Herr Professor Witt, bitte.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Beim niedriggradigen Gliom – Sie hatten es richtig ausgeführt – haben wir eine andere Situation. Diese Patienten haben eine sehr gute Überlebensprognose, und trotzdem haben sie eine eingeschränkte Lebensqualität in dem Sinne, dass sie manchmal bis zu vier, fünf, sechs Therapien in ihrem Leben brauchen, weil diese Erkrankung immer wieder Wachstumsschübe hat und immer wieder zu Verschlechterungen führt und dann Therapien im klinischen Alltag indiziert werden. In der Erstlinie ist die bisherige Standardtherapie, und die muss man vergleichend heranziehen. Was hat man bisher in der Klinik in der Situation der Erstlinie bei diesen Kindern gegeben? Das ist eine Chemotherapie aus Carboplatin und Vincristin, und die wird in vielen Kliniken entweder stationär oder tagesklinisch durchgeführt. Das heißt, die Familien müssen manchmal über mehrere Tage stationär ins Klinikum aufgenommen werden. Diese Therapien haben beispielsweise Langzeittoxizitäten auf Niere, Ohren, induzieren Neuropathien, machen Blutbildveränderungen. Manchmal führt das zu Infektionen, zu Transfusionen. Wir sehen in der 2201-Studie, dass die Gesamtheit der Grad 3 und größer unerwünschten Ereignisse bei der Standardchemotherapie bei über 90 Prozent liegt.

Mit dieser neuen Therapie Dabrafenib/Trametinib ist es nur ungefähr die Hälfte. Das progressionsfreie Überleben verdoppelt sich unter dieser Therapie. Es ist eine ambulant durchzuführende Therapie. Die Kinder können weiter in den Kindergarten gehen, sie können weiter in die Schule gehen. Wir haben bei dieser Therapie erste Signale überhaupt, dass sich der Visus verbessern kann, dass sich andere funktionelle Parameter verbessern können, mit der Einschränkung der methodischen Themen, die wir gerade diskutiert haben, sodass wir in der Totalität der Daten zu der Dabrafenib-/Trametinib-Therapie versus der bisherigen Standardtherapie Carboplatin und Vincristin in der Fachgesellschaft, in der niedriggradigen Gliom-Gruppe, die ich hier vertrete, klar gesagt haben, wenn Kinder mit niedriggradigem Gliom und einer V600E-Mutationen eine Indikation für eine systemische Therapie haben, ist die erste Wahl Dabrafenib/Trametinib. So beraten wir in unseren nationalen Tumorboards auch die Kollegen, Kolleginnen und die Familien, die ihre Anfragen stellen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Witt. – Herr Professor Kramm, wollen Sie dazu ergänzen?

Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH): Ja. Wie gesagt, ich bin da, glaube ich, ziemlich ungebaised, was LGG anbelangt, aber aus dem klinischen Alltag kann ich berichten, Sie müssen sich vorstellen, die Alternative wären 1,5 Jahre, also anderthalb Jahre Chemotherapie. Das ist die längste Chemotherapie, die wir in der gesamten Kinderonkologie mit stationären Aufenthalten anbieten. Wenn man sich das vor Augen führt, dann wäre sogar eine Non-Inferiority von Dabrafenib/Trametinib ein Gewinn für die Patienten und die Familien.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kramm. – Frau Meidtnier.

Frau Meidtnier: Ich habe eine etwas kleinteiligere Frage zu den RANO-Kriterien. Es wurde erwähnt, dass dabei der Verbrauch an Kortikosteroiden mit einfließt. In dem Zusammenhang würde mich interessieren, gern von den Klinikern, wie die Therapie mit den Glucocorticoiden in den beiden Anwendungsgebieten üblicherweise erfolgt und ob die Dosis, die dann eingesetzt wird, langfristig dabei oberhalb der Cushing-Schwelle liegt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Meidtnier. – Wer möchte das beantworten? Herr Professor Witt.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Ich kann gerne für das niedriggradige Gliom starten. Im Alltag spielen die Glucocorticoide keine große Rolle, allenfalls perioperativ, wenn es zur peritumoralen Schwellung gekommen ist oder kurz nach der Operation, wenn es dafür Gründe gibt. Aber das Ziel ist es stets, im Sinne einer antiödematösen Therapie und im Sinne eines Risikos über die Cushing-Schwelle zu kommen. Also versuchen wir, diese Therapie möglichst kurz zu halten, zumal es wissenschaftlich präklinische Evidenz gibt, dass man über Kortikosteroide das Tumorwachstum induzieren und die Zellen aus der Seneszenz, aus dem ruhenden Zustand bringen kann. Allgemein werden Kortikosteroide möglichst kurz und nur möglichst wenige Tage perioperativ appliziert, es sei denn – aber das ist ein ganz anderes Thema –, ein Patient hat beispielsweise durch die Tumorerkrankung einen Hypophysenausfall. Dann muss der endogene Verlust substituiert werden. Aber das spielt im Kontext dieser Diskussion keine Rolle, sodass wir also in den Tumorboards, wenn wir die Therapie ansprechen, von Patienten diskutieren, im Verlauf fast nie die Situation haben, dass ein Kind gleichzeitig größere Dosen Steroide hat. Die haben die eigentlich alle nicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Witt. – Herr Kramm, haben Sie sich auch dazu gemeldet?

Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH): Ja. – Für HGG sieht das komplett anders aus. Das sind Dexamethason-Gaben, auch über der Cushing-Schwelle mit entsprechender Veränderung des Körperbildes. Heißhungerattacken etc. sind an der Tagesordnung, obwohl ich Herrn Witt Recht geben muss. Wir empfehlen das nicht. Ich persönlich versuche, das auch in meiner Abteilung auf ein Minimum zu beschränken, aber das variiert doch erheblich und gerade in

der palliativmedizinischen Betreuung, wenn zum Beispiel Kopfschmerzen und verminderte Vigilanz beim Patienten auftreten, wird Dexamethason in hohen Dosen doch sehr weit verbreitet eingesetzt. Aber auch da könnte zum Beispiel Dabrafenib und Trametinib kurzzeitig zur verminderten Gabe von Dexamethason führen, wenn das Tumorstadium positiv beeinflusst wird, was man bei einigen der Patienten beobachtet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kramm. – Herr Jantschak, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Jantschak: Zwei Fragen sind bei mir noch verblieben, eine wahrscheinlich etwas kürzere, und zwar: Welchen Stellenwert haben zukünftig Carboplatin und Vincristin? Wird das komplett ersetzt, fällt es weg, oder rückt es beim LGG sozusagen in die Folgelinie, dass man jetzt eine Art systemische Zweitlinientherapie hat? Die andere Frage ist eher eine technische, und zwar hinsichtlich des Unterschiedes zwischen RANO und RAPNO, also dieser Kinderskala und der Erwachsenen-Skala.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Witt, direkt dazu.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Können Sie die erste Frage noch einmal wiederholen? Ein Stichwort?

Herr Dr. Jantschak: Ob das Carboplatin/Vincristin jetzt in die Zweitlinie rückt.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Wir haben für die V600E-mutierten Tumoren beim niedriggradigen Gliom – – Das sind ungefähr 10 Prozent aller Fälle, das heißt 90 Prozent der LGGs haben diese Mutation nicht, ergo ist diese Therapie dort auch nicht indiziert. Aber für die V600E-mutierten Tumoren beraten wir unsere Kolleginnen und Kollegen seit der Zulassung und der Publikation dieser Daten immer dahin gehend, in der Erstlinie zunächst mit Dabrafenib/Trametinib zu behandeln. Nun wissen Sie, dass die Behandlungsdauer nicht klar vorgeschrieben ist. Das heißt, je nachdem, wie die Meinung zur Behandlungsdauer eines Patienten ist, kann die unterschiedlich ausfallen. Wir bei uns in der Fachgesellschaft beraten die Patienten dahin gehend, dass wir sagen, man sollte etwa zwei Jahre behandeln und dann einen Auslassversuch machen, und in einem Auslassversuch gibt es zwei Szenarien:

Ein Szenario ist, der Tumor bleibt zum Beispiel in einer partiellen Response weiter liegen und rührt sich nicht, oder ein Szenario kann sein, dass der Tumor wieder anfängt zu wachsen. Dann besteht die Option, die Therapie neu zu starten, weil sich diese Tumoren genetisch nicht verändern. Ein Malignisierungspotenzial ist nicht vorhanden, und auch eine Resistenzentwicklung ist bisher bei den niedriggradigen Gliomen nicht beschrieben. Viele dieser Tumoren können ein zweites Mal mit derselben Therapie behandelt werden. Das ist durchaus möglich.

Es gibt auch weitere Medikamente, die im Moment in der Entwicklung sind, die für BRAF-alterierte niedriggradige Gliome eine Zulassung haben. Zumindest in der FDA ist das Tovorafenib als Pan-Raf-Inhibitor. Das ist eine Option, das steht zur Verfügung und auch Carboplatin und Vincristin im Sinne des Arsenaliums der Zweit- und Drittlinientherapien. Wir haben auch noch eine Bestrahlung, wobei da die allgemeine internationale Meinung ist, diese, wenn es geht, nur als letzte Wiese sozusagen einzusetzen, weil die neurokognitiven Langzeitschäden, je nachdem, wie alt das Kind und wie groß das Zielvolumen ist, nicht unerheblich sind und auch das Zweitmalignom-Risiko, sodass der Stellenwert der Bestrahlung für das niedriggradige Gliom sehr weit nach hinten gerückt ist. Aber irgendwo in diesem Sammelsurium finden sich auch Carboplatin und Vincristin weiter, aber nicht mehr in der Erstlinie.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Witt. – Herr Professor Kramm.

Herr Prof. Dr. Kramm (GPOH): Mit RANO und RAPNO sprechen Sie einen weiten Punkt an. Das „P“ steht für „pädiatrisch“ und ist dem geschuldet, dass wir als Kinderärzte und Kinderonkologen immer anführen, dass Kinder keine kleinen Erwachsenen sind. Die Tumoren,

gerade die Gliome, sind bei Kindern im Vergleich zu den Erwachsenen total unterschiedlich, was das Molekulare und zum Teil auch die Behandlung angeht. Da spielte das „P“, um extra pädiatrische Kriterien zu definieren, eine große Rolle. Meines Wissens – Olaf, bitte korrigiere mich – hat sich das noch nicht durchgesetzt. Wir in Europa haben eigene Kriterien unserer internationalen oder europäischen Kinderonkologischen Fachgesellschaft, die bei uns im täglichen Leben zur Anwendung kommen. Aber wenn bei einer internationalen Studie jedes Zentrum seine eigenen Kriterien anwendet, dann leidet die Vergleichbarkeit, und da sind die RANO-Kriterien der größte gemeinsame Nenner, den man bei der Beurteilung der MRTs anlegen konnte. Bei den Erwachsenen-Kollegen haben die sich durchgesetzt, während die RAPNO-Kriterien meines Wissens bisher zumindest Europa nicht regelmäßig Anwendung finden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kramm. – Herr Professor Witt.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Eine ähnliche Antwort auch von meiner Seite. In Bezug auf Dabrafenib und Trametinib und die G2201-Studie bei den niedriggradigen Gliomen muss man sagen, dass RAPNO zu dem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung stand, als die Studie gestartet ist, sondern das ist eine Konsensusfindung, die im Grunde erst danach stattgefunden hat und dann publiziert worden ist. Es gibt aber einige Untersuchungen, und die finden sich auch in der G-BA-Stellungnahme richtig zitiert, die Kinder mit niedriggradigen Gliomen und einer zielgerichteten Therapie, einer anderen BRAF-gerichteten Therapie verglichen haben. Wie unterscheiden sich RANO, RAPNO und auch Messverfahren, die wir in Europa verwenden? Da gibt es letzten Endes keine großen Unterschiede in den Response-Raten. Das ist schon sehr vergleichbar.

Der wichtige Unterschied, der in der G2201-Studie berücksichtigt wurde, ist, dass bei RANO klassischerweise die T1- und Kontrastmittelaufnahme bewertet wird. Beim niedriggradigen Gliom wissen wir – – Und die kommen aus der hochgradigen Gliom-Ecke, weil eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme immer ein Hinweis für Tumoraktivität, Malignisierung usw. ist. Diese Korrelation gibt es beim niedriggradigen Gliom nicht. Das heißt, der Tumor nimmt spontan Kontrastmittel auf und verliert es im Verlauf auch wieder, ohne dass therapeutisch irgendetwas gemacht wird. Insofern hat sich im klinischen Alltag die Kontrastmittelaufnahme in der T1-Wichtung als Parameter für eine Response-Beurteilung nicht etabliert. Das findet sich in den RAPNO-Kriterien wieder. Aber man muss sagen, in der G2201-Studie wurde das berücksichtigt. Es wurden für den primären Endpunkt T2-Flair Wichtungen genommen und nicht die Kontrastmittel-Wichtung herangezogen. Insofern entspricht das schon unserem klinischen Alltag, wie wir heute im MRT auch Patienten-Responen beurteilen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Witt. – Der pharmazeutische Unternehmer hat sich zu Wort gemeldet.

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Von unserer Seite würde Frau Schober gern noch etwas zu dem Thema sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Schober.

Frau Schober (Novartis): Ich möchte an der Stelle einige dieser Punkte betonen und bestätigen, die Herr Professor Witt gerade genannt hat. Grundsätzlich ist es so, dass die RAPNO-Kriterien seit 2020 publiziert sind und zum Zeitpunkt der Planung und der Durchführung der G2201-Studie lagen diese Kriterien schlicht noch nicht vor. Wie in der Nutzenbewertung erwähnt wurde, gibt es eine Studie zur Tovorafenib bei Kindern mit pädiatrischem LGG, die aber zeigt, dass die Ergebnisse bei Anwendung von RAPNO und RANO vergleichbar sind. Es gibt eine weitere Studie mit Everolimus bei Kindern, die ebenfalls zu diesem Ergebnis kommt. Vor diesem Hintergrund ist zu sagen, dass die Verwendung der RANO-Kriterien in der G2201-Studie angemessen war.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe noch eine Wortmeldung von Frau Dr. Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe eine letzte Frage, die ein wenig in die Richtung von Herrn Jantschaks erster Frage geht. In der Studie liegen beim LGG nur Daten für Dabrafenib und Trametinib für die erste Therapielinie vor, also nur für Patienten, die nicht vorbehandelt sind. Wenn ich das von den Klinikern richtig entnommen habe, ist das auch das, wo Sie das zukünftig hauptsächlich sehen. Da wäre an den pU die Frage, ob es Daten zu bereits vortherapierten Patienten beim LGG gibt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Dr. Ludwig. – Wer möchte von der Firma Novartis etwas dazu sagen?

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Die Frage würde Frau Schober gerne beantworten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Schober.

Frau Schober (Novartis): Vielen Dank für Ihre Frage, die ich an der Stelle gern beantworten möchte. In der einarmigen X2101-Studie, die vier unterschiedliche Teile hatte, in der es Dosisfindungsaspekte und eine breitere Patientenpopulation gab und die nicht auf rein pädiatrische Gliome eingeschränkt war, wurden vorbehandelte Patienten untersucht. Insgesamt zeigen die Ergebnisse in dieser Studie, dass in einer höheren Therapielinie, also bei vorbehandelten Patienten, mit Dabrafenib und Trametinib eine effiziente Kontrolle der Erkrankung, dauerhaft stabile Ansprechraten und ein sehr gutes medianes, progressionsfreies Überleben von circa drei Jahren erreicht werden können. Auch die Nutzenrate ist insgesamt sehr gut. Nahezu alle Patienten profitieren von der Behandlung. Für die Nutzenbewertung sehen wir aufgrund der sehr kleinen Fallzahl aber keine Relevanz dieser Studie. Insgesamt handelt es sich um 36 Patienten. Es liegt kein randomisierter Vergleich vor, und Dabrafenib und Trametinib werden in höheren Therapielinien eingesetzt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. Wir haben das auch sehr ausführlich erörtert. Dafür noch einmal vielen Dank. Dann hat jetzt der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung aus seiner Sicht zusammenzufassen. Bitte schön.

Frau Gartner-Freyer (Novartis): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Diskussion. Wir haben viel über Dabrafenib mit dem Handelsnamen Finlee zusammen mit Trametinib mit dem Handelsnamen Spexotras gesprochen, und ich möchte, noch einmal betonen, dass ein hoher therapeutischer Bedarf nach einer sicheren und wirksamen Therapie bei pädiatrischen Patienten mit LGG und HGG besteht, und genau dieser Bedarf kann durch Finlee-Spexotras bei Patienten mit einer bestehenden BRAF-V600E-Mutation gedeckt werden. Zudem stellt Finlee-Spexotras eine verträglichere Therapieoption im Vergleich zur herkömmlichen Standardtherapie dar. Finlee-Spexotras weist zudem ein verbessertes Tumoransprechen, eine Senkung des Progressionsrisikos und eine gute Verträglichkeit auf. Ich hoffe, dass wir heute deutlich machen konnten, warum wir die Ergebnisse der pivotalen Studie für relevant für die Bewertung halten und einen beträchtlichen Zusatznutzen für Finlee-Spexotras in den zugelassenen Anwendungsgebieten HGG und LGG bei pädiatrischen Patienten sehen. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. Meine sehr geehrten Damen und Herren, vielen Dank für die intensive Erörterung heute. Wir werden das, was vorgetragen wurde, im Unterausschuss diskutieren und zu bewerten haben und haben dafür heute in der Anhörung eine gute Grundlage bekommen. Ich bedanke mich noch einmal, schließe hiermit die Anhörung und wünsche Ihnen einen schönen Tag und eine gute Woche.

Schluss der Anhörung: 11:41 Uhr