

Dabrafenib und Trametinib (malignes Gliom)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G24-07
G24-08

Version: 1.0

Stand: 25.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1829

DOI: 10.60584/G24-08

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dabrafenib und Trametinib (malignes Gliom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.04.2024

Interne Projektnummer

G24-07 | G24-08

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-08>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib und Trametinib (malignes Gliom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-08>.

Schlagwörter

Dabrafenib, Trametinib, Gliom, Kind, Adolescent, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Dabrafenib, Trametinib, Glioma, Child, Adolescent, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

- Florian Heinen, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, LMU Klinikum München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kathrin Wohlföhner
- Dorothee Ehlert
- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiete.....	1
1.2 Verlauf der Projekte	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) – Anwendungsgebiet A: LGG	4
3.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	4
3.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU	7
3.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	8
4 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) – Anwendungsgebiet B: HGG	9
4.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	9
4.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
4.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	9
4.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU	12
4.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	13
5 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.3)	14
5.1 Behandlungsdauer.....	14
5.2 Verbrauch	14
5.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	14
5.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	14
5.5 Jahrestherapiekosten	15
5.6 Versorgungsanteile.....	15
6 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	16
6.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	16

6.2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..	16
6.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
6.4 Kosten der Therapie für die GKV	18
7 Literatur	19
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet A).....	4
Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet B).....	9
Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)	17
Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A und B) bezogen auf 1 Jahr.....	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma-Isoform-B
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HGG	High-grade Glioma (hochgradig malignes Gliom)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LGG	Low-grade Glioma (niedriggradig malignes Gliom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiete

Dabrafenib

Unter dem Handelsnamen Finlee ist Dabrafenib für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen und wird dabei mit Trametinib kombiniert. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf alle derzeit zugelassenen Anwendungsgebiete:

- pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (LGG) mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen
- pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und / oder Chemotherapie erhalten haben

Trametinib

Unter dem Handelsnamen Spexotras ist Trametinib für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen und wird dabei mit Dabrafenib kombiniert. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf alle derzeit zugelassenen Anwendungsgebiete:

- pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen
- pädiatrische Patientinnen und 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

1.2 Verlauf der Projekte

Unter dem Handelsnamen Finlee (Dabrafenib) bzw. Spexotras (Trametinib) ist Dabrafenib und Trametinib jeweils ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sowie das Dossier von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Die Dossiers wurden dem IQWiG am 30.04.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in die Projekte eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in die Dossiers des pU.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte der Dossiers des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul der Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Im Folgenden werden die Bewertungen der Patientenzahlen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt. Da sich die Angaben des pU zu den Kosten zwischen den Anwendungsgebieten nicht unterscheiden, werden die Bewertungen dieser Angaben gemeinsam für beide Anwendungsgebiete dargestellt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit den Dossiers des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie die Dossiers (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) – Anwendungsgebiet A: LGG

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) der Dossiers.

3.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das LGG stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen von Dabrafenib [1] und Trametinib [2] als pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen.

3.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet A)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personenzahl)
Ausgangsbasis	Gesamtbevölkerung in Deutschland im Alter von 0 bis 17 Jahren im Jahr 2024	–	14 131 400
1	Patientinnen und Patienten mit einem LGG	0,00186 ^a – 0,01858 ^a	263–2626
2	Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 1 und 17 Jahren	95,4	251–2505
3	Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation	17	43–426
4	Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgischer Therapie	17,1–24,5	7–104
5	GKV-Anteil	87,3	6–91

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU
 BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma-Isoform-B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;
 LGG: niedriggradig malignes Gliom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Alter von 0 bis 17 Jahren im Jahr 2024

Der pU weist für die Ausgangsbasis eine Anzahl von 14 131 400 Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren für das Jahr 2024 aus. Dabei gibt er als Quelle die Daten der 15.

koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts an (Basis: 31.12.2021, Variante G2-L2-W1 – moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) [3].

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit einem LGG

Um die Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einem LGG zu berechnen, bildet der pU eine Spanne.

Untere Grenze

Für die Berechnung der unteren Grenze zieht der pU eine Publikation von Gnekow et al. heran [4]. In dieser wurden epidemiologische Daten der Jahre 1996 bis 2018 zum pädiatrischen LGG basierend auf 3 konsekutiven deutschen Studien bzw. Registern (HIT-LGG [01.10.1996 bis 31.03.2004], SIOP-LGG [01.04.2004 bis 31.03.2012] und LGG-Register [01.04.2012 bis 31.12.2018]) sowie Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) ausgewertet. Innerhalb dieser Studien bzw. Register wurden über den gesamten Zeitraum 4634 Patientinnen und Patienten mit einem LGG behandelt. Basierend auf den jeweiligen jährlichen rohen Inzidenzraten von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren der Jahre 2009 bis 2018 berechnet der pU daraus einen Mittelwert in Höhe von 1,86 pro 100 000 Kinder und Jugendlichen. Anschließend überträgt der pU diese Inzidenzrate auf die Ausgangsbasis und ermittelt so eine Anzahl von 263 neu erkrankten Kindern und Jugendlichen mit LGG.

Obere Grenze

Für die Berechnung der oberen Grenze zieht der pU erneut die Publikation von Gnekow et al. [4] heran. Dafür summiert er zunächst die Gesamtzahl aller dokumentierten Neuerkrankungen der Jahre 2009 bis 2018 der zuvor erwähnten 3 Studien bzw. Register und des DKKR (n = 2475). Anschließend bildet der pU basierend auf den Angaben der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes [5] zur Anzahl der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren der Jahre 2009 bis 2018 einen Mittelwert und weist als Ergebnis eine Anzahl von 13 317 548 Personen aus. Durch Übertragung des Mittelwerts auf die zuvor ermittelte Anzahl der Neuerkrankungen (n = 2475) berechnet der pU einen Anteil von 18,58 pro 100 000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Zuletzt wendet er diesen Anteil auf die Ausgangsbasis an und ermittelt eine Anzahl von 2626 Kindern und Jugendlichen mit LGG.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 1 und 17 Jahren

Um den Anteil der Kinder und Jugendlichen im Alter zwischen 1 und 17 Jahren zu ermitteln, greift der pU auf Altersangaben der Patientinnen und Patienten des LGG-Registers aus der Publikation von Gnekow et al. zurück [4]. Von 1836 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 2012 bis 2018 waren demnach bei Diagnose 95,4 % zwischen 1 und 17 Jahre alt (n = 1751). Anschließend wendet der pU diesen Anteil auf das Ergebnis aus Schritt

1 an und berechnet so eine Spanne von 251 bis 2505 Patientinnen und Patientinnen zwischen 1 und 17 Jahren.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation zu bestimmen, zieht der pU einen Bericht von Lassaletta et al. zur therapeutischen und prognostischen Bedeutung von BRAF-V600E-Mutation beim pädiatrischen LGG heran [6]. In diesem werden Längsschnittdaten einer Kohorte von Kindern und Jugendlichen mit LGG im Alter von 0 bis 18,28 Jahren, welche in einem kanadischen Krankenhaus („SickKids“) diagnostiziert und behandelt wurden, beschrieben. Von 405 Patientinnen und Patienten mit verfügbaren molekularbiologischen Daten, die zwischen 2000 und 2015 am „SickKids“-Krankenhaus diagnostiziert wurden, wiesen 17 % (n = 69) eine BRAF-V600E-Mutation auf.

Der pU wendet diesen Anteilswert auf die untere und obere Grenze von Schritt 2 an und bestimmt eine Spanne von 43 bis 426 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgischer Therapie

Der pU operationalisiert die Notwendigkeit einer systemischen Therapie über den Erhalt einer nicht chirurgischen Therapie. Hierzu greift er erneut auf die Angaben zum LGG-Register in der Publikation von Gnekow et al. zurück [4].

Untere Grenze

Für die untere Grenze summiert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, welche innerhalb 1 Jahres ab Diagnosezeitpunkt eine nicht chirurgische Therapie erhalten haben (n = 314) und berechnet anschließend einen Anteil in Höhe von 17,1 % an allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten des Registers (n = 1836) [4]. Daraufhin wendet der pU diesen Anteil auf die untere Grenze aus Schritt 3 an und erhält eine Anzahl von 7 Patientinnen und Patienten, welche eine nicht chirurgische Therapie erhalten haben.

Obere Grenze

Für die obere Grenze summiert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten des LGG-Registers, welche innerhalb des Auswertungszeitraums (2012 bis 2018) eine nicht chirurgische Therapie erhalten haben (n = 449) und berechnet anschließend einen Anteil in Höhe von 24,5 % an allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten des Registers (n = 1836) [4]. Danach wendet er diesen Anteil auf die obere Grenze aus Schritt 3 an und erhält eine Anzahl von 104 Patientinnen und Patienten, welche eine nicht chirurgische Therapie erhalten haben.

Schritt 5: GKV-Anteil

Ausgehend von einem GKV-Anteil in Höhe von 87,3 % berechnet der pU eine Spanne von 6 bis 91 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden bestehende Unsicherheiten aufgeführt.

Zur Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Alter von 0 bis 17 Jahren im Jahr 2024

Die vom pU angegebene Anzahl der Ausgangsbasis lässt sich der mitgelieferten Quelle [3] nicht entnehmen. Stattdessen ergibt sich daraus eine Anzahl von 14 313 400 Kindern und Jugendlichen bis 17 Jahren. Bei Verwendung dieser Angaben und entsprechender Herleitung des pU ergibt sich eine leicht höhere obere Grenze in Höhe von 92 statt 91 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit einem LGG

Untere Grenze

Für die Herleitung der unteren Grenze nutzt der pU die verfügbaren Inzidenzraten des Zeitraums 2009 bis 2018 aus der Publikation von Gnekow et al. [4]. Er begründet dies damit, dass bei 69,9 % der Patientinnen und Patienten des LGG-Registers, die eine 1. nicht chirurgische Therapie erhalten haben, diese innerhalb des 1. Jahres nach Diagnose durchgeführt wurde.

Es ist darauf hinzuweisen, dass entsprechend der S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [7] zu Gliomen niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter nach Versagen einer primären Chemotherapie bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ein Progress auftritt und eine wiederholte Behandlung mit einer Chemotherapie indiziert sein kann. Diese Patientinnen und Patienten werden vom pU in der unteren Grenze nicht berücksichtigt, sind jedoch vom Anwendungsgebiet nicht explizit ausgeschlossen [1,2].

Obere Grenze

Die obere Grenze beinhaltet auch Patientinnen und Patienten, welche im Zeitraum von 10 Jahren ggf. verstorben sind oder geheilt wurden und daher nicht einzuschließend sind. Zudem ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, welche zum Ende des Erhebungszeitraums (2018) älter als 17 Jahre waren und somit nicht mehr in die Zielpopulation fielen. Andererseits ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, welche vor dem Jahr 2009 eine Diagnose erhielten und zum Ende des Erhebungszeitraums noch in die Zielpopulation fielen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 1 und 17 Jahren

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 1 und 17 Jahren zieht der pU einen Anteilswert aus der Publikation von Gnekow et al. [4] heran. Die Übertragbarkeit des Anteilswerts, welcher sich auf neu erkrankte Patientinnen und Patienten bezieht, auf die obere Grenze aus dem vorigen Schritt 1 ist unsicher, da die obere Grenze auch seit mehreren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten enthält.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgischer Therapie

Die vom pU berechneten Anteilswerte der unteren und oberen Grenze zu Patientinnen und Patienten, welche eine nicht chirurgische Therapie erhalten haben, umfassen Patientinnen und Patienten mit sowohl chemotherapeutischen als auch strahlentherapeutischen Behandlungen [4]. Es ist unklar, in wie vielen Fällen eine Strahlentherapie ohne Chemotherapie erfolgt ist. Gemäß den Fachinformationen sind allerdings nur Patientinnen und Patienten, welche eine systemische Therapie benötigen, vom Anwendungsgebiet umfasst [1,2].

Zudem bezieht sich die Publikation von Gnekow et al. auf pädiatrische Patientinnen und Patienten mit LGG allgemein und weist keinen spezifischen Anteilswert für diejenigen mit BRAF-V600E-Mutation aus. Daher ist die Übertragbarkeit des Anteilswerts auf Schritt 3 fraglich. Weitere Unsicherheit ergibt sich für den Anteilswert der oberen Grenze, da in diesem auch Patientinnen und Patienten enthalten sind, welche im Zeitraum mehrerer Jahre eine nicht chirurgische Therapie erhalten haben. Dabei ist unklar, inwieweit diese auch im Betrachtungsjahr dem Anwendungsgebiet entsprechend eine systemische Therapie benötigen.

Gesamtbewertung

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus den oben genannten Gründen mit Unsicherheit behaftet.

3.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Basierend auf den zuletzt stabilen Anzahlen der jährlichen Neuerkrankungen aus der Publikation von Gnekow et al. [4] geht der pU davon aus, dass die Inzidenzrate sowie die Prävalenzrate des pädiatrischen LGG in den nächsten 5 Jahren stabil bleiben wird.

4 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) – Anwendungsgebiet B: HGG

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) der Dossiers.

4.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das HGG stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen von Dabrafenib [1] und Trametinib [2] als pädiatrische Patientinnen und 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.

4.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

4.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiet B)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Personenzahl)
Ausgangsbasis	Gesamtbevölkerung in Deutschland im Alter von 1 bis 17 Jahren im Jahr 2024	–	13 555 500
1	Patientinnen und Patienten mit einem HGG	0,00024 ^a – 0,00248 ^a	33–336
2	Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation	5–10	2–34
3	Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten	51–82	1–28
4	GKV-Anteil	87,3	1–24

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU
 BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma-Isoform-B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGG: hochgradig malignes Gliom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ausgangsbasis: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Alter von 1 bis 17 Jahren im Jahr 2024

Der pU stützt sich als Ausgangsbasis auf die Angaben der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts für den Stichtag 31.12.2024 und geht dabei von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung sowie einem

niedrigen Wanderungssaldo (Variante G2-L2-W1) aus. Demnach beträgt die Gesamtbevölkerung im Jahr 2024 in Deutschland im Alter von 1 bis 17 Jahren 13 555 500 Personen [8].

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit einem HGG

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem HGG ermittelt der pU zunächst eine Inzidenzrate des HGG bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren und bestimmt anhand dieser die Anzahl der prävalenten Fälle in Deutschland.

Prognostizierte Inzidenzrate des HGG

Basierend auf den Angaben der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes [9] legt der pU eine Anzahl von 11 387 714 Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren zugrunde.

Zur Bestimmung der Inzidenzrate verwendet der pU einen Bericht des Patienteninformationsportals „kinderkrebsinfo.de“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) von Yiallourous et al. aus dem Jahr 2020 [10]. Laut diesem erkranken in Deutschland pro Jahr etwa 60 bis 80 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren neu an einem HGG.

Durch Übertragung dieser Spanne auf die zuvor ermittelte Gesamtbevölkerung der Kinder und Jugendlichen im Alter von unter 15 Jahren berechnet der pU eine Inzidenzrate von 0,5 bis 0,7 Neuerkrankungen pro 100 000 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren.

Berechnung der Prävalenzrate

Für die Berechnung der Prävalenzrate verwendet der pU die Formel $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) * 1\text{-Jahres-Sterberate}$.

Dabei steht P_n für die n-Jahres-Prävalenzrate und I für die Inzidenzrate. Zudem trifft der pU die Annahme einer konstanten 1-Jahres-Sterberate. Darüber hinaus setzt der pU die 1-Jahres-Prävalenzrate mit der Inzidenzrate gleich. Die 1-Jahres-Sterberate berechnet er auf Basis des medianen Gesamtüberlebens.

Zur Schätzung der 1-Jahres-Sterberate führt der pU nach eigenen Angaben zunächst eine Freihandsuche im Internet zu Gesamtüberlebensraten durch. Der pU bildet anschließend den komplementären Wert der jeweils ermittelten Gesamtüberlebensrate und legt entsprechend für die 1-Jahres-Sterberate eine Spanne von 22 % bis 68 % zugrunde. Die untere Grenze hierfür basiert auf der Publikation von Napieralska et al. [11], in welcher eine Überlebenszeitanalyse von 82 Patientinnen und Patienten mit HGG (Glioblastome, anaplastische Astrozytome, anaplastische Oligodendrogliome) durchgeführt wurde, welche zum Zeitpunkt der Diagnose ≤ 18 Jahre alt waren sowie in Polen im Zeitraum von 1994 bis 2019 diagnostiziert wurden. Die 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate, berechnet ab dem Zeitpunkt der Diagnose, lag bei 78 % der Patientinnen und Patienten. Ein entsprechender Anteilswert lässt sich zudem der Studie von

Walston et al. [12] entnehmen, in welcher 51 Patientinnen und Patienten mit HGG im Alter von 4 bis 20 Jahren, die im Zeitraum 1984 bis 2008 eine Behandlung in den USA erhielten, analysiert wurden. Die obere Grenze ermittelt der pU anhand eines Berichts von Fonseca et al. [13] zu einer retrospektiven Beobachtungsstudie von 17 teilnehmenden pädiatrischen Neuroonkologie-Programmen in Kanada, in welcher Patientinnen und Patienten mit diagnostizierten diffusen intrinsischen Ponsgliomen im Zeitraum von 2000 bis 2010 untersucht wurden. Von 140 Patientinnen und Patienten im Alter von ≤ 17 Jahren lag das Gesamtüberleben nach 12 Monaten bei einem Anteil von 32 %.

Der pU berechnet die Prävalenzraten über die oben genannte Formel bis zur Stabilisierung der Ober- und Untergrenze der Prävalenzrate – bei $n = 23$ – und berechnet so eine Prävalenzrate von 0,24 bis 2,48 pro 100 000 Kinder und Jugendliche.

Diese Spanne überträgt der pU auf die Ausgangsbasis ($n = 13\,555\,500$ Personen im Alter von 1 bis 17 Jahren) und weist als Ergebnis eine Anzahl von 33 bis 336 Patientinnen und Patienten mit HGG aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation legt der pU eine Übersichtsarbeit von Sturm et al. [14] zum LGG und HGG bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten zugrunde. Darin wird eine Spanne von 5 % bis 10 % für Kinder und Jugendliche mit BRAF-V600E-mutierten HGG angegeben.

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 5 % bis 10 % auf das Ergebnis aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 2 bis 34 Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten

Der pU setzt implizit eine vorherige Strahlen- und /oder Chemotherapie mit einem Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten gleich. Hierfür veranschlagt er eine Anteilsspanne von 51 % bis 82 %.

Die untere Grenze berechnet der pU basierend auf einer Publikation von Jakacki et al. [15]. In der zugrunde liegenden Studie wurde untersucht, ob eine simultane Strahlentherapie und Gabe von Temozolomid, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie bestehend aus Temozolomid und Lomustin bei der Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit HGG zu einer Verbesserung des ereignisfreien Überlebens führen kann. In die Analyse wurden insgesamt 108 Patientinnen und Patienten mit nicht disseminierten anaplastischen Astrozytomen, Glioblastomen oder Gliosarkomen im Zeitraum von März 2005 bis August 2007 eingeschlossen, welche zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 3 und 21 Jahre alt waren sowie höchstens eine Operation oder Kortikosteroide als Vorbehandlung erhalten hatten. Bei einem

Anteil von 49 % dieser Patientinnen und Patienten lag ein ereignisfreies Überleben nach 12 Monaten vor. Im Umkehrschluss setzt der pU als untere Grenze einen Anteilswert in Höhe von 51 % für Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress an.

Für die Berechnung der oberen Grenze zieht der pU erneut die Publikation von Fonseca et al. [13] heran (siehe Schritt 1). Von 131 Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten zum progressionsfreien Überleben lag dieses nach 1 Jahr bei einem Anteil von 18 % der Patientinnen und Patienten vor. Im Umkehrschluss setzt der pU als obere Grenze einen Anteilswert in Höhe von 82 % für Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress an.

Durch Übertragung der Anteilsspanne von 51 % bis 82 % auf Schritt 2 ergeben sich 1 bis 28 Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten.

Schritt 4: GVK-Anteil

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,3 % ermittelt der pU eine Anzahl von 1 bis 24 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

4.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden maßgebliche Gründe aufgeführt.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit einem HGG

Prognostizierte Inzidenzrate des HGG

Die prognostizierte Inzidenzrate von 0,5 bis 0,7 Neuerkrankungen pro 100 000 Kinder und Jugendlichen basierend auf dem Bericht von Yiallourous et al. (2020) [10] ist mit Unsicherheit verbunden. Wie bereits durch den pU beschrieben, ist diesem Bericht keine Quelle zu entnehmen, sodass unklar ist, auf welchen Daten die Angabe beruht.

Berechnung der Prävalenzrate

Die angesetzte Sterberate beeinflusst wesentlich das Gesamtergebnis zur vom pU angegebenen Patientenzahl in der Zielpopulation. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass die vom pU verwendeten Angaben zur 1-Jahres-Sterberate sich nicht auf alle Patientinnen und Patienten mit HGG beziehen, sondern auf bestimmte histologische Subtypen. So werden beispielsweise in dem für die Obergrenze der Sterberate verwendeten Anteilswert lediglich Patientinnen und Patienten mit diffusen intrinsischen Ponsgliomen eingeschlossen. Die damit verbundene hohe 1-Jahres-Sterberate führt dazu, dass die vom pU veranschlagte untere Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem HGG (33) sogar niedriger liegt als die von ihm zur Berechnung herangezogene untere Grenze der Inzidenz (60).

Des Weiteren veranschlagt der pU für die untere und die obere Grenze jeweils eine konstante 1-Jahres-Sterberate, die auf Daten zum Zeitpunkt von 12 Monaten nach Diagnose basiert. Stattdessen ist in der vom pU verwendeten Formel die 1-Jahres-Sterberate zu veranschlagen, die für die Summe prävalenter Patientinnen und Patienten aus n Jahren (P_n) und inzidenter Patientinnen und Patienten (I) gilt.

Zudem ist auf die eingeschränkte Aktualität der für die 1-Jahres-Sterberate zugrunde liegenden Quellen [11-13] hinzuweisen. Eine aktuellere Datengrundlage würde der heutigen Therapiesituation in stärkerem Maße Rechnung tragen.

Darüber hinaus ist unklar, ob die Inzidenzrate in der Altersgruppe von 0 bis 14 Jahren auf die Altersgruppe von 1 bis 17 Jahren übertragbar ist.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation

Der pU setzt für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eine Spanne in Höhe von 5 % bis 10 % an. Aus der von ihm als Quelle verwendeten Publikation [14] geht jedoch nicht hervor, auf welchen Daten diese Angabe basiert. So fehlt beispielsweise eine Beschreibung der Patientenpopulation. Insbesondere bleibt unklar, ob sich die Angabe auf inzidente oder prävalente Patientinnen und Patienten bezieht. Daraus resultiert Unsicherheit.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten

Die vom pU vorgenommene implizite Gleichsetzung einer vorherigen Strahlen- und / oder Chemotherapie mit einem Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten wird vom pU nicht begründet und ist nicht nachvollziehbar. Beispielsweise können auch Patientinnen und Patienten, die nach mehr als 12 Monaten einen Krankheitsprogress aufweisen, eine Strahlen- und / oder Chemotherapie erhalten haben. Darüber hinaus bezieht sich der Anteilswert der unteren Grenze auf eine mit einer Strahlen- und Chemotherapie behandelten Population. Für den gesuchten Anteil an Patientinnen und Patienten mit vorheriger Strahlen- und / oder Chemotherapie ist jedoch eine Population zu betrachten, die auch Patientinnen und Patienten ohne eine solche Vorbehandlung umfasst. Auch waren weder die Population für die untere Grenze noch die Population für die obere Grenze auf Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eingeschränkt. Die Übertragbarkeit auf das Ergebnis aus Schritt 2 ist somit nicht gegeben.

4.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, zu den Änderungen der Prävalenz und Inzidenz des HGG bei Kindern in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre keine Angaben in der Literatur gefunden zu haben. Aufgrund mangelnder Anhaltspunkte für eine Veränderung der Erkrankungshäufigkeit des pädiatrischen HGG geht er für die nächsten 5 Jahre vereinfachend von einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate aus.

5 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Module 3 A und 3 B, jeweils Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (jeweils Abschnitt 3.3) der Dossiers.

Da sich die Angaben des pU zu den Kosten zwischen den Anwendungsgebieten nicht unterscheiden, werden die Bewertungen dieser Angaben gemeinsam für beide Anwendungsgebiete dargestellt.

5.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dabrafenib + Trametinib entsprechen den Fachinformationen [1,2]. Demnach wird Dabrafenib 2-mal täglich [1] und Trametinib 1-mal täglich verabreicht [2]. Die Behandlung sollte gemäß Fachinformationen „bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden“ [1,2]. Da in den Fachinformationen [1,2] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

5.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,2].

Der Verbrauch von Dabrafenib und Trametinib richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU berechnet den jeweiligen Verbrauch der beiden Wirkstoffe als Spanne über die minimal (Dabrafenib 8 bis 9 kg bzw. Trametinib 8 kg) und maximal (≥ 51 kg) empfohlene Dosierung gemäß Fachinformationen [1,2]. Nach Angaben der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes des Jahres 2017 für Kinder im Alter von zwischen 1 bis unter 2 Jahren liegt das durchschnittliche Körpergewicht bei 11,6 kg [16].

5.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dabrafenib und Trametinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2024 wieder.

5.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Dabrafenib + Trametinib können von den Angaben des pU abweichen. Die vom pU veranschlagte Messung der Serum-Kreatinin-Werte (Einheitlicher-Bewertungsmaßstab[EBM]-Ziffer 32066) ist für Dabrafenib + Trametinib gemäß den Fachinformationen [1,2] grundsätzlich nachvollziehbar. Er quantifiziert diese mit 12 Einheiten pro Jahr, begründet die Häufigkeit jedoch nicht. Den Fachinformationen [1,2] ist

die Häufigkeit nicht zu entnehmen. Es fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – beispielsweise die Beurteilung der linksventrikulären Auswurffraktion [2] – an, für die der pU keine Kosten veranschlagt. Der pU setzt Kosten für Leberfunktionskontrollen (EBM-Ziffern 32071, 32069, 32070) an. Gemäß den Fachinformationen [1,2] sind diese Leistungen lediglich empfohlen und sind demnach nicht als notwendige Leistungen anzusetzen.

5.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Dabrafenib + Trametinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 27 643,78 € bis 196 280,86 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für die vom pU veranschlagte minimale und maximale Dosis je Wirkstoff gemäß Fachinformationen [1,2] sind die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Unter Berücksichtigung der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes des Jahres 2017 für Kinder im Alter zwischen 1 bis unter 2 Jahren kann die untere Grenze höher liegen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (diverse Kontrolluntersuchungen und Tests) können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt 5.4).

5.6 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Dabrafenib + Trametinib. Er stellt die Kontraindikationen gemäß den Fachinformationen [1,2] korrekt dar und gibt an, dass die Behandlungen überwiegend im ambulanten Bereich zu erwarten sind.

6 Zusammenfassung der Dossierbewertung

6.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet A

Dabrafenib + Trametinib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen.

Anwendungsgebiet B

Dabrafenib + Trametinib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und 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.

6.2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

6.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Dabrafenib + Trametinib	pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen (Anwendungsgebiet A)	6–91	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ in der unteren Grenze keine Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, welche erneut eine systemische Therapie benötigen, ▪ in der oberen Grenze kein Ausschluss von verstorbenen oder geheilten Patientinnen und Patienten, ▪ in der oberen Grenze keine Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die vor mehr als 10 Jahren diagnostiziert wurden und ▪ die unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten, die sich auf abweichende Populationen beziehen.
Dabrafenib + Trametinib	pädiatrische Patientinnen und 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 (Anwendungsgebiet B)	1–24	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Literaturquellen zur Nachvollziehbarkeit der Anteilswerte, ▪ die Berücksichtigung von ausschließlich bestimmten histologischen Subtypen des HGG in der 1-Jahres-Sterberate, ▪ die Veranschlagung von Sterberaten, die sich auf 12 Monate seit Diagnose statt auf die Summe prävalenter und inzidenter Patientinnen und Patienten beziehen, ▪ die implizite Gleichsetzung einer vorherigen Strahlen- und / oder Chemotherapie mit einem Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten sowie ▪ die unklare Übertragbarkeit eines Anteilswerts, der sich auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten bezieht, auf eine Patientengruppe, die auch nicht vorbehandelte umfasst.
<p>a. Angaben des pU BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma–Isoform-B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGG: hochgradig malignes Gliom; LGG: niedriggradig malignes Gliom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

6.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient (Anwendungsgebiete A und B) bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Dabrafenib + Trametinib	pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen (Anwendungsgebiet A)	27 636,28– 196 273,36	7,50	0	27 643,78– 196 280,86	Für die minimale und maximale Dosis je Wirkstoff gemäß Fachinformationen [1,2] sind die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel. Unter Berücksichtigung der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes des Jahres 2017 für Kinder im Alter zwischen 1 bis unter 2 Jahren kann die untere Grenze höher liegen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (diverse Kontrolluntersuchungen und Tests) können von den Angaben des pU abweichen.
	pädiatrische Patientinnen und 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 (Anwendungsgebiet B)					
<p>a. Angabe des pU BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma-Isoform-B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGG: hochgradig malignes Gliom; LGG: niedriggradig malignes Gliom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

7 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Novartis Pharma. Fachinformation Finlee 10 mg; Stand: November 2023. 2023.
2. Novartis Pharma. Fachinformation Spexotras 0,05 mg/ml; Stand: Januar 2024. 2024.
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Stand: 07.02.2024) [online]. 2024 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1685605434456#abreadcrumb>.
4. Gnekow AK, Kandels D, Pietsch T et al. Doubling Recruitment of Pediatric Low-grade Glioma within Two Decades does not change Outcome; Report from the German LGG Studies. *Klin Padiatr* 2021; 233(03): 107-122. 107. <https://doi.org/10.1055/a-1471-5897>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Stand: 07.02.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=0&levelid=1685604893677#abreadcrumb>.
6. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M et al. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol* 2017; 35(25): 2934-2941. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.8726>.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter; S1-Leitlinie; Stand: 10/2018; AWMF- Registernummer: 025/024 [online]. 2018 [Zugriff: 16.08.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-024|_S1_Gliome_niedrigen_Malignit%C3%A4tsgrades_Kindesalter_Jugendalter_2018-11.pdf.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2070 in Deutschland; Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Variante 1; Code 12421-0002 [online]. 2024 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=themes&code=1#abreadcrumb>.
9. Statistisches Bundesamt. Fortschreiben des Bevölkerungsstandes; Code 12411-0005 [online]. 2024 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=themes&code=1#abreadcrumb>.
10. Yiallourous A. Hochmaligne Gliome [online]. 2020 [Zugriff: 02.12.2023]. URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e25383/e28824/hochmaligneGliome_17092020_ger.pdf.

11. Napieralska A, Krzywon A, Mizia-Malarz A et al. High-Grade Gliomas in Children; A Multi-Institutional Polish Study. *Cancers (Basel)* 2021; 13(9).
<https://doi.org/10.3390/cancers13092062>.
12. Walston S, Hamstra DA, Oh K et al. A multi-institutional experience in pediatric high-grade glioma. *Front Oncol* 2015; 5: 28. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00028>.
13. Fonseca A, Afzal S, Bowes L et al. Pontine gliomas a 10-year population-based study; a report from The Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium (CPBTC). *J Neurooncol* 2020; 149(1): 45-54. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03568-8>.
14. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric Gliomas; Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *J Clin Oncol* 2017; 35(21): 2370-2377.
<https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.0242>.
15. Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma; a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro Oncol* 2016; 18(10): 1442-1450. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now038>.
16. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus; Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 06.06.2024]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=73550900&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150&p_sprache=D.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung der vorliegenden Aufträge gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heinen, Florian	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?