

G-BA-Beschluss

Trametinib + Dabrafenib für pädiatrische Patienten mit niedrig- oder hochgradigem Gliom

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

Die Tyrosinkinasehemmer Trametinib und Dabrafenib sind zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr mit bestimmten Formen eines niedrig- oder hochgradigen Glioms zugelassen. Nun hat der G-BA über ihren Zusatznutzen entschieden.

Wie lautet die Zulassung?

Dabrafenib (Finlee, Novartis) in Kombination mit Trametinib (Spexotras, Novartis) ist indiziert zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab 1 Jahr

- mit einem niedriggradig malignen Gliom (LGG), die eine systemische Therapie benötigen, oder
- mit einem hochgradig malignen Gliom (HGG), die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.

Voraussetzung ist das Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation.

Als Tafinlar und Mekinist sind beiden Tyrosinkinasehemmer bereits seit Längerem zur Behandlung Erwachsener mit Melanom oder nichtkleinzelligem Lungenkrebs zugelassen. Der aktuelle G-BA-Beschluss beschränkt sich auf die neue pädiatrische Indikation.

Wie lautet der Beschluss des G-BA?

Für therapienaive Patienten mit LGG bescheinigt der G-BA einen *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen*. In allen anderen Indikationen besteht ein *Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen*.

Was war die zweckmäßige Vergleichstherapie?

Dabrafenib und Trametinib sind zugelassen als Orphan-Drugs, für die der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Nachweise zum

medizinischen (Zusatz-)Nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Wie ist die Studienlage?

Für die Nutzenbewertung therapienaiver Patienten mit LGG wurden Daten der Phase-II-Studie G2201 zum Vergleich von Trametinib + Dabrafenib versus Carboplatin + Vincristin herangezogen. Für die Bewertung bei Vorliegen eines HGG standen Daten eines einarmigen Teils der Studie zur Verfügung. In G2201 waren Patienten ≥ 12 Monate bis < 18 Jahre mit LGG oder HGG mit BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR).

Für Patienten mit nicht vorbehandeltem LGG ergab sich in Bezug auf die Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied. Aus den Studiendaten ließ sich nicht bestimmen, ob das progressionsfreie Überleben – erhoben anhand der Kriterien zum Response Assessment Neuro-Oncology (RANO) – mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Morbidität und/oder Lebensqualität verbunden war. Daten zum PROMIS PGH waren u. a. aufgrund großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen nicht auswertbar. In Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbrüche aufgrund von UE lagen statistisch

signifikante Vorteile vor, die als deutliche Verbesserung bewertet wurden. Zudem ergaben sich bei spezifischen UE überwiegend Vorteile.

Für die Bewertung nach vorheriger Behandlung des LGG standen Daten der einarmigen, offenen Studie X2101 mit Kindern und Jugendlichen mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren nach mindestens einer Vortherapie zur Verfügung. Für die Bewertung bei Vorliegen eines HGG standen nur Daten aus einem einarmigen Teil der G2201-Studie zur Verfügung. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichten diese Daten keine vergleichende Bewertung.

Warum hat der G-BA so entschieden?

In der Studie G2201 wurde die krankheitsspezifische Symptomatik nicht erhoben. Für die Endpunktkategorie Morbidität zeigten sich somit für therapienaive Patienten mit LGG insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, wohl aber in Bezug auf (spezifische) UE. Zusammenfassend stellte der G-BA für Trametinib in Kombination mit Dabrafenib für diese Population einen *beträchtlichen Zusatznutzen* fest und hinsichtlich Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens einen *Anhaltspunkt*. Aufgrund des einarmigen Designs der weiteren Studien(teile) war für die anderen Patientenpopulationen keine vergleichende Bewertung möglich. Daher wurde die Aussagesicherheit mit einem *Anhaltspunkt* bewertet.

Quellen

G-BA. Beschluss. Dabrafenib. 17.10.2024.

G-BA. Beschluss. Trametinib. 17.10.2024.

G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss. Dabrafenib. 17.10.2024.

G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss. Trametinib. 17.10.2024.