

NUB Antrag 2023/2024

Trametinib

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. vorformuliert.

Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Trametinib

Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Mekinist®

Spexotras®

Beruhet die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

nein ankreuzen

Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2023 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

Ja/nein ankreuzen. Bei ja Nummer aus Liste auswählen

Beschreibung der neuen Methode

Wirkmechanismus:

Trametinib ist ein oral verfügbarer MEK-Inhibitor, der selektiv die MEK1- und MEK2-Aktivierung und Kinaseaktivität hemmt. MEK ist ein Target im RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg. Dieser Signalweg ist bei ca. 50% der Melanome und bei 15-20% der niedriggradigen Gliome (i.e. pleomorphe Xanthoastrozytome, pilozytische Astrozytome, Gangliogliome) des Kindes- und Jugendalters und bei 5-10% der hochgradigen Gliome bei Kindern und Jugendlichen durch das Vorhandensein einer BRAF V600-Mutation konstitutiv aktiviert und kann zu unregulierter Zellproliferation führen. Durch die Inhibition von MEK durch Trametinib kann das Tumorwachstum gehemmt und durch Apoptose eine Regression des Tumors erzielt werden. Durch die gleichzeitige Hemmung von BRAF und MEK mit der Kombinationstherapie von Trametinib und Dabrafenib kann die hemmende Wirkung auf das Tumorwachstum verstärkt und die Resistenzentwicklung verzögert werden, sowie die unter BRAF-Monotherapie auftretenden kutanen Nebenwirkungen deutlich reduziert werden.

Evidenzlage:

Nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom:

Monotherapie:

In der Phase-III-Studie gegenüber Chemotherapie zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 1,5 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 4,8 Monate im Trametinib-Arm. Die Gesamtansprechrate war im Trametinib-Arm ebenfalls signifikant höher als im Chemotherapie-Arm (22% vs. 8%; p = 0,01).

Kombinationstherapie:

Die Überlegenheit der Kombinationstherapie aus Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegenüber einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Ansprechen (ORR) wurde in zwei Phase III-Studien gezeigt (N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):30-9, Eur J Cancer. 2015 May;51(7):833-40) Das Gesamtüberleben verlängerte sich von 18,0 auf 25,6 Monaten bei einer Kombinationstherapie bzw. waren nach 5 Jahren 19% der Patienten progressionsfrei.

NUB-Musteranfrage Trametinib

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 1 von 5

24-121 Trametinib NUB-Anfrage-DGHO_Stand 2023-10-05_finalV2

NUB Antrag 2023/2024

Trametinib

Adjuvante Kombinationstherapie Melanom:

In der Phase-III-Studie COMBI-AD lag nach fünf Jahren lag das rezidivfreie Überleben bei 52% (95% KI 48 – 58) unter Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib versus 36% (95%KI 32-41) unter Placebo (N Engl J Med 2020; 383;12: 1139-1148).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:

Gesamtansprechrate (ORR): 36 der zuvor unbehandelten Patienten, die zweimal täglich 150 mg Dabrafenib und einmal täglich 2 mg Trametinib erhielten, zeigten eine ORR von 61,1% Unter den therapienaiven Patienten wiesen 68% nach neun Monaten keinen Tumorprogress auf (Lancet Oncol. 2017 Oct;18(10):1307-1316)

Niedriggradige Gliome (LGG) des Kindes- und Jugendalters:

Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-II-Studie (NCT02684058) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei 73 Patienten im Vergleich zu 37 mit Vincristin und Carboplatin im Standardchemotherapie-Arm bei Patienten mit einem neu diagnostiziertem LGG mit nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation untersucht. Bei einer medianen Beobachtung von 18.9 Monaten wurde im experimentellen Arm eine Gesamtansprechrate (CR+PR) von 47% mit Trametinib und Dabrafenib versus nur 11% im Chemotherapie-Arm gesehen (RR: 4.31; 95% CI: 1.7 - 11.2; p<0.001). Gleichzeitig war das mediane progressionsfreie Überleben mit Trametinib und Dabrafenib signifikant länger als mit der Chemotherapie (20.1 Monate vs. 7.4 Monate; Hazard-Ratio, 0.31; 95% CI, 0.17 - 0.55; p<0.001) einhergehend mit einer erheblich geringeren Rate schwerer Nebenwirkungen (CTC-AE Grad 3 oder höher: beobachtet in 47% der Patient unter Behandlung mit Trametinib und Dabrafenib versus in 94% der Patienten mit Chemotherapie). Diese Studie war die Grundlage für die Zulassung der Kombination von Trametinib und Dabrafenib durch die FDA. Ein Antrag auf Zulassung bei der EMA ist durch die Firma Novartis gestellt.

Quellen:

Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, Locatelli F, van der Lugt J, Papusha L, Sahn F, Tabori U, Cohen KJ, Packer RJ, Witt O, Sandalic L, Bento Pereira da Silva A, Russo M, Hargrave DR. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF-V600 Mutations. N Engl J Med. 2023 Sep 21;389(12):1108-1120.

Bouffet E, Geoerger B, Moertel C, Whitlock JA, Aerts I, Hargrave D, Osterloh L, Tan E, Choi J, Russo M, Fox E. Efficacy and Safety of Trametinib Monotherapy or in Combination With Dabrafenib in Pediatric BRAF V600-Mutant Low-Grade Glioma. J Clin Oncol. 2023 Jan 20;41(3):664-674. doi: 10.1200/JCO.22.01000.

Barbato MI, Nashed J, Bradford D, Ren Y, Khasar S, Miller CP, Zolnik BS, Zhao H, Li Y, Bi Y, Shord SS, Amatya AK, Mishra-Kalyani PS, Scepura B, Al-Matari RA, Pazdur R, Kluetz PG, Donoghue M, Singh H, Drezner N. FDA Approval Summary: Dabrafenib in combination with trametinib for BRAF V600E mutation-positive low-grade glioma. Clin Cancer Res. 2023 Aug 23;CCR-23-1503. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1503. Online ahead of print.

Hochgradige Gliome (HGG) des Kindes- und Jugendalters:

Im Rahmen einer multizentrischen, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie (NCT02684058) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei rezidivierten/refraktären HGG mit nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation bei Patienten im Kindes- und Jugendalter untersucht. In dieser Einzelarm-Studie wurden 41 Patienten eingeschlossen. Die Gesamtansprechrate war 56%, die mediane Dauer des Ansprechens betrug 22,2 Monate und war damit besser als in historischen Daten. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem bei Erwachsenen mit einer Kombinationsbehandlung aus Trametinib und Dabrafenib. Quelle: Hargrave DR, Terashima K, Hara J, Kordes UR, Upadhyaya SA, Sahn F, Bouffet E, Packer RJ, Witt O, Sandalic L, Kieloch A, Russo M, Cohen KJ; all the Investigators involved in the high-grade glioma cohort. Phase

NUB Antrag 2023/2024

Trametinib

II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600-Mutant Pediatric High-Grade Glioma. J Clin Oncol. 2023 Aug 29;JCO2300558. doi: 10.1200/JCO.23.00558. Online ahead of print.

Dosierung: Erwachsene 1 Tbl zu 2 mg täglich p.o.

Kinder: < 6 Jahre 0,032 mg/kg/Tag, ≥ 6 Jahre 0,025 mg/kg/Tag, jeweils in einer Einzeldosis pro Tag als Tablette oder Suspension (hergestellt aus Pulver)

Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

6-009.7

Anmerkungen zu den Prozeduren

Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAFV600-Mutation.

Zulassung erwartet für Pädiatrisches Gliom

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von neudiagnostizierten LGG im Kindes- und Jugendalter mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von rezidierten/refraktären HGG im Kindes- und Jugendalter mit nachgewiesener BRAF-V600-Mutation.

Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Trametinib ergänzt die Therapieoptionen bei Patienten mit einem malignen Melanom bzw. nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer BRAF-V600 Mutation.

Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib ist die erste Therapie des NSCLC, die eine BRAF-V600 Mutation gezielt adressiert.

Für das Pädiatrische Gliom wird eine Zulassung erwartet.

Die Kombination aus Trametinib und Dabrafenib ist die erste Therapie bei LGG und HGG im Kindes- und Jugendalter, die eine Mutation der BRAF-Kinase im Codon 600 gezielt adressiert.

Diese Kombination ist aufgrund ihres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils die zukünftige Erstlinientherapie bei BRAF-V600E-mutierten LGGs und ersetzt hiermit die nebenwirkungsreichere Erstlinientherapie mit Vincristin und Carboplatin und hilft ggf. neurochirurgische Tumorresektionen in eloquenten Hirnregionen zu vermeiden.

Die Kombination aus Trametinib und Dabrafenib ergänzt die Therapieoptionen bei rezidierten/refraktären BRAF-V600E-mutierten HGGs und bietet diesen Patienten erstmalig die Option auf ein Langzeitüberleben im Rezidiv bei guter Lebensqualität.

NUB Antrag 2023/2024

Trametinib

Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

In den Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2023 hat Trametinib den Status 1 (Position 29 der NUB-Liste).

Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

Für die Patienten im Kindes- und Jugendalter mit einem BRAF-V600E-mutierten neudiagnostizierten LGG und rezidierten HGG ist anzunehmen, dass damit die Zahl der stationären Behandlungen erheblich reduziert werden kann bei gleichzeitig deutlich gebesserter Prognose.

Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

2015

Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

/2014: Monotherapie Melanom

8/2015: Kombinationstherapie mit Dabrafenib malignes Melanom

3/2017: Kombinationstherapie mit Dabrafenib NSCLC

Pädiatrisches Gliom erwartet für Q4/2023

Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Trametinib wird in ca. 440 Kliniken in Deutschland eingesetzt (Schätzung aufgrund der NUB-Anfragen des Vorjahres).

Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2022 oder in 2023 mit dieser Methode behandelt?

In 2022

[bitte ergänzen]

In 2023

[bitte ergänzen]

Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2024 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten:

Die zugelassene Tagesdosis beträgt 2 mg und wird in Form einer Tablette einmal täglich oral eingenommen.

Eine Packung Trametinib (N1) 2 mg enthält 30 Filmtabletten und kostet 4367,54€ inkl. MwSt. (Rote Liste AVP(EB)), Stand 05.08.2023).

Bei der empfohlenen Tagesdosierung von 2 mg = 1 Tablette à 2 mg betragen die Tagestherapiekosten 145,58 € oder 1.019,09 € bei einer angenommenen Verweildauer von 7 Tagen.

Die Preise für Pulver zur Herstellung von Suspensionen für kindliche Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, sind derzeit noch nicht bekannt, dürften aber in dem Bereich der o.g. Preise liegen.

NUB Antrag 2023/2024

Trametinib

Bei der Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib fallen zusätzlich die Kosten für Dabrafenib an. Dabrafenib hatte alleine (Position 23 der NUB-Liste) und in Kombination mit Trametinib (Position 227 der NUB-Liste) in der NUB-Aufstellung nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2023 ebenfalls Status 1.

Bei der Behandlung mit Trametinib können einmalig Kosten für die Diagnostik der BRAF-Mutation anfallen. Für den Test, der mit einem validierten System durchzuführen ist, fallen etwa Kosten in Höhe von rund 100 – 120 € brutto an.

Personalkosten:

Es entsteht kein zusätzlicher Personalaufwand.

Da das Medikament eine orale Dauertherapie ist, geschieht es eher selten, dass ein Patient für diese orale Gabe stationär behandelt wird und somit in eine organspezifische DRG gruppiert wird. Es kommt sehr viel häufiger vor, dass der Patient wegen einer anderen Erkrankung aufgenommen wird und dieses Medikament als seine Dauermedikation weiter erhält. Die Kosten für dieses Medikament können daher in vielen DRGs vorkommen und sind möglicherweise auch nicht konkret dem Fall zugeordnet.

Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

J61B
J61A
E71A
E71B
B66A
B66B

Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Trametinib wurde im Jahr 2014 zugelassen und ist seit dem Jahr 2015 in Deutschland auf dem Markt. Für das Datenjahr 2022 sollten aus den Kalkulationshäusern Kostendaten für den Einsatz vorliegen. Wir vermuten, dass die Stichprobe jedoch zu klein war, als dass genügend Kosten- und Leistungsdaten aus den Krankenhäusern vorliegen, um damit eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2024 zu ermöglichen.

Die zusätzlichen Kosten von ca. 146 € pro Tag können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden und Trametinib ist bisher im ZE-Katalog nicht enthalten.

Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in der/den betroffenen DRG.