

NUB Antrag 2024/2025

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 01.01.2024 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 METRIC bei 273 Patienten zeigte sich für Trametinib gegenüber Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (primärer Endpunkt) von 1,5 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 4,8 Monate im Trametinib-Arm (HR 0,45 (0,33; 0,63)). Die Gesamtansprechrate war im Trametinib-Arm ebenfalls signifikant höher als im Chemotherapie-Arm (22% vs. 8%; p = 0,01). Quelle Fachinformation Mekinist® Stand Mai 2024

Kombinationstherapie:

In der Phase-III-Studie COMBI-v zeigte sich bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib ein medianes progressionsfreies Überleben von 11,4 Monaten im Kombinationsarm im Vergleich zu 7,3 Monaten im Vemurafenib-Arm (HR = 0,61 [0,51-0,73]; p < 0,001).

NUB Antrag 2024/2025

Trametinib

In der Phase III Studie COMBI-d wurden 423 Patienten in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanoms mit der Kombination Dabrafenib-Trametinib gegenüber Dabrafenib untersucht. Primärer Endpunkt war das PFS. Im Kombinationsarm betrug das PFS 10,2 Monate, im Monotherapie Arm 8,8 Monate. Die HR betrug 0,73 (95% KI: 0,59;0,91). Quelle Fachinformation Mekinist®, Stand Mai 2024

Adjuvante Kombinationstherapie Melanom:

In der Phase-III-Studie COMBI-AD wurde die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib verglichen mit Placebo bei 870 Patienten mit einem Melanom im Stadium III mit BRAF-V600E/K Mutation nach vollständiger Resektion untersucht. Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS). Das mediane RFS lag nach einer Beobachtungszeit von 2,83 Jahren zum Zeitpunkt der Primäranalyse bei 16,6 Monaten im Placebo-Arm und einem noch nicht erreichten medianen RFS im Kombinationstherapie-Arm (HR: 0,47; 95%-KI: (0,39; 0,58)). Quelle Fachinformation Mekinist®, Stand Mai 2024

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:

Im Rahmen einer multizentrischen, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie (BRF113928) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation untersucht.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR): 36 der zuvor unbehandelten Patienten, zeigten eine ORR von 63,9% (95%-Konfidenzintervall (KI): 46,2%–79,2%). Quelle Fachinformation Mekinist®, Stand Mai 2024

Niedriggradige Gliome (LGG) des Kindes- und Jugendalters:

Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-II-Studie (G2201) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 der primäre Endpunkt, die Gesamtansprechrate (CR+PR) von 46,6% mit Dabrafenib und Trametinib versus nur 10,8% im Chemotherapie-Arm gesehen (Odds Ratio 7,19 (95% KI: 2,3;22,4)). Quelle Fachinformation Spexotras®, Stand Mai 2024

Hochgradige Gliome (HGG) des Kindes- und Jugendalters:

Im Rahmen der G2201 Studie wurden auch 41 Patienten mit einem rezidivierten oder refraktärem hochgradig malignen Gliom (HGG) mit der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib behandelt. Die ORR in dieser Kohorte betrug 56,1 % (23/41), 95%-KI (39,7 %; 71,5 %) dabei wurde eine CR bei 12 Patienten (29,3 %) und eine PR bei 11 Patienten (26,8 %) gesehen. Quelle Fachinformation Finlee®, Stand 25.8.204 Quelle Fachinformation Spexotras®, Stand Mai 2024.

Dosierung:

Erwachsene 1 Tbl zu 2 mg täglich p.o.

Kinder: Suspension (hergestellt aus Pulver, Spexotras®) Körpergewichtsadaptiert 0,3 mg bis 2 mg pro Tag p.o.

Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

6-009.7

Anmerkungen zu den Prozeduren

NUB-Musteranfrage Trametinib

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

www.dgho.de

Seite 2 von 5

25-130 Trametinib NUB-Anfrage-DGHO_Stand 2024-09-08 final

NUB Antrag 2024/2025

Trametinib

Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Trametinib (Medinist®) 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. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt

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

Niedriggradig malignes Gliom

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt 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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib 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.

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.

Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib 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 Dabrafenib und Trametinib 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.

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 KHEntg für 2024 hat Trametinib den Status 1.

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.

Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

2015

NUB-Musteranfrage Trametinib

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

www.dgho.de

Seite 3 von 5

25-130 Trametinib NUB-Anfrage-DGHO_Stand 2024-09-08 final

NUB Antrag 2024/2025

Trametinib

| |
|---|
| Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen? |
|---|

| |
|---|
| /2014: Monotherapie Melanom 8/2015: Kombinationstherapie mit Dabrafenib malignes Melanom 3/2017: Kombinationstherapie mit Dabrafenib NSCLC 01/2024 Pädiatrisches Gliom |
|---|

| |
|--|
| 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. 470 Kliniken in Deutschland eingesetzt (Schätzung aufgrund der NUB-Anfragen des Vorjahres). |
|--|

| |
|---|
| Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2023 oder in 2024 mit dieser Methode behandelt? |
|---|

| |
|---------|
| In 2023 |
|---------|

| |
|------------------|
| [bitte ergänzen] |
|------------------|

| |
|---------|
| In 2024 |
|---------|

| |
|------------------|
| [bitte ergänzen] |
|------------------|

| |
|--|
| Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2025 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 4.367,62€ inkl. MwSt. (Rote Liste (AVP(EB)), Stand 25.08.2024).

Bei der empfohlenen Tagesdosierung von 2 mg = 1 Tablette à 2 mg betragen die Tagestherapiekosten 145,59 € oder 1.019,11 € bei einer angenommenen Verweildauer von 7 Tagen.

Eine Flasche Pulver Trametinib enthält 4,7 mg Trametinib und kostet 568,51 € inkl. MwSt. (Rote Liste (AVP(EB)), Stand 25.8.2024)

Bei einem 30 kg schweren Kind beträgt die Dosis 1 mg, Tagestherapiekosten 120,96€, bei einer angenommenen Verweildauer von 7 Tagen 846,71 €.

Bei der Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib fallen zusätzlich die Kosten für Dabrafenib an. Dabrafenib hatte alleine (Position 18 der NUB-Liste) und in Kombination mit Trametinib (Position 242 der NUB-Liste) in der NUB-Aufstellung nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2024 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,

NUB-Musteranfrage Trametinib

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

www.dgho.de

Seite 4 von 5

25-130 Trametinib NUB-Anfrage-DGHO_Stand 2024-09-08 final

NUB Antrag 2024/2025

Trametinib

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
E71D
B66B
J61A
J68A

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 2023 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 2025 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.