GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tovorafenib (Malignes Gliom, niedrig-gradig mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation, nach mind. 1 Vortherapie, ≥ 6 Monate)

Vom 5. November 2026

Inhalt

1. Rechtsgrundlage ... 2

2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels ... 5

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tovorafenib (Ojemda) gemäß Fachinformation ... 5

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise ... 5

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung ... 9

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 10

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 10

2.4 Therapiekosten ... 10

3. Bürokratiekostenermittlung ... 13

4. Verfahrensablauf ... 13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Sofern eine gemeinsame klinische Bewertung gemäß der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU durchgeführt und diese nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 dieser Verordnung eingestellt wurde, beruht der Beschluss gleichermaßen auf § 7 i.V.m. § 4 Absatz 2a AM-NutzenV.

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. Halbsatz 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. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz 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 GBA (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 Apotheken-verkaufspreisen 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 GBA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom GBA 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 GBA, 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 GBA 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 GBA 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 GBA bewertet.

Dementsprechend hat der GBA 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 GBA 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 GBA 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 ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des GBA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tovorafenib am 15. Mai 2026 gewesen. 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 13. Mai 2026 das abschließende Dossier beim GBA eingereicht.

Für den Wirkstoff Tovorafenib wurde eine gemeinsame klinische Bewertung gemäß der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU durchgeführt. Am 9. Juni 2026 wurde der Bericht über die gemeinsame klinische Bewertung (Joint Clinical Assessement Report; im Folgenden: JCA-Bericht) zu Tovorafenib auf den Internetseiten der Europäischen Kommission veröffentlicht. Der Zeitpunkt der Veröffentlichung lag nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens am 15. Mai 2026, weshalb der JCA-Bericht gemäß § 7 Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 AM-NutzenV nicht Grundlage der Nutzenbewertung war.

Tovorafenib zur Behandlung des malignen Glioms 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. Halbsatz 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 GBA bewertet.

Der GBA 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 17. August 2026 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des GBA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Ebenso wurde der JCA-Bericht gemäß § 7 Absatz 4 Satz 1 AM-NutzenV am 17. August 2026 zur schriftlichen Stellungnahme und Anhörung gestellt.

Der GBA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, inklusive von Verweisen auf das europäische Dossier, des JCA-Berichts, der vom GBA durchgeführten Nutzenbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G26-11) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der GBA 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 Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Tovorafenib nicht abgestellt.

[1] Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tovorafenib (Ojemda) gemäß Fachinformation

Ojemda wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. November 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation und Progress nach einer oder mehreren vorherigen systemischen Therapien

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tovorafenib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tovorafenib im Anwendungsgebiet pädiatrisches niedrig-gradig malignes Gliom (*pediatric low-grade glioma*, pLGG) mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation nach ein oder mehreren systemischen Therapien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer insbesondere Daten der pivotalen, nicht randomisierten, nicht-vergleichenden, multizentrischen Studie FIREFLY-1 vorgelegt.

Bei der Studie FIREFLY-1 handelt es sich um eine seit 2021 laufende Phase-II-Studie bestehend aus drei Kohorten zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tovorafenib bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (6 Monate bis 25 Jahre) mit rezidiviertem oder progredientem pädiatrischem niedrig-gradigem Gliom oder fortgeschrittenen soliden Tumoren.

Die Studie umfasst die zulassungs- und für die Nutzenbewertung relevante pivotale Studienkohorte 1 sowie die Expansionskohorte 2, als auch die für die Nutzenbewertung nicht relevante Kohorte 3 (solide Tumore mit aktivierender oder voraussichtlich aktivierender RAF-Fusion). Kohorte 1 umfasst Patientinnen und Patienten mit pLGG und aktivierender BRAF-Veränderung (u. a. BRAF-V600-Mutationen oder KIAA1549:BRAF-Fusionen) während Kohorte 2 Patientinnen und Patienten mit pLGG und aktivierender oder vermutlich aktivierender RAF-Veränderung (z. B. BRAF- oder CRAF/RAF1-Fusionen) umfasst. Die Kohorten 1 und 2 wurden in 32 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika untersucht.

In diese für die Nutzenbewertung relevanten Kohorten 1 und 2 wurden insgesamt 137 Patientinnen (Kohorte 1 N=77, Kohorte 2 N=60) eingeschlossen und es wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl Daten aus dem 2-Jahres- (10.05.2024) als auch aus dem 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) vor, wobei letzterer aufgrund der längeren Nachbeobachtungsdauer herangezogen und der Nutzenbewertung zugrunde gelegt wird.

Zum JCA-Bericht:

Dem JCA-Bericht zu Tovorafenib liegt der 2-Jahres-Datenschnitt (10.05.2024) der Studie FIREFLY-1 zugrunde. Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer auch Daten aus dem 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) vor, wobei letzterer aufgrund der längeren Nachbeobachtungsdauer herangezogen und der Nutzenbewertung zugrunde gelegt wird.

Im JCA-Bericht werden konkret die Daten der Studie FIREFLY-1 nicht erörtert, da es sich um eine nicht-vergleichende Studie handelt, die für sich keine Aussagen über die relativen Wirkungen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu den im Bewertungsumfang definierten Vergleichstherapien ermöglicht.

Im europäischen Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator („Unanchored Indirect Comparison“) von Tovorafenib (Studie FIREFLY-1) gegenüber a) der Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib (Studie von Bouffet et al.) und b) der Monotherapie mit Trametinib (Studie TRAM-01) vorgelegt, zu denen im JCA-Bericht ausgeführt wird.

Im Dossier für die Nutzenbewertung verweist der pharmazeutische Unternehmer informationshalber auf diese indirekten Vergleiche im europäischen Dossier und zieht diese nicht als Nachweise für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens heran.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie FIRELFY-1 definiert als Zeitraum vom Datum der ersten Dosis bis zum Datum des Todes.

Bezogen auf die beiden relevanten Studienkohorten traten 9 (6,57 %) Todesfälle auf. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lässt sich auf Basis dieser Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Morbidität

Gesamtansprechrate

Die Gesamtansprechrate wurde in der Studie FIREFLY-1 definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestem bestätigten Gesamtansprechen (vollständiges Ansprechen bzw. *complete response*, CR; partielles Ansprechen bzw. *partial response*, PR; geringfügiges Ansprechen, MR), welches ab dem Beginn der Behandlung mit Tovorafenib, jedoch vor dem Beginn einer nachfolgenden Antitumortherapie, erreicht wurde. Die Gesamtansprechrate wurde nach den Kriterien „*Response Assessment in Neuro-Oncology*“ (RANO) für hochgradige Gliome (HGG) und niedriggradige Gliome (LGG) für Erwachsene sowie „*Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology*“ für LGG (RAPNO-LGG) für pädiatrische Patientinnen und Patienten erhoben. Die Gesamtansprechrate erhoben mittels RANO-HGG-Kriterien war dabei der primäre Endpunkt.

Die RANO- bzw. RAPNO-Kriterien umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und die Anwendung von Kortikosteroiden (nur bei RANO). Die Beurteilung des klinischen Zustands erfolgte in der Studie FIREFLY-1 anhand des Karnofsky/Lansky Performance Status (K-/L-PS) durch einen Prüfarzt bzw. eine Prüfärztin, wobei für Kinder unter 16 Jahren der L-PS, für Kinder ≥ 16 Jahren der K-PS erhoben wurde.

Es wurde keine Daten zu den Einzelkomponenten des Endpunkts vorgelegt. Aus den vorliegenden Informationen geht nicht hervor, nach welchen Kriterien die Bewertung des klinischen Zustands der Patientinnen und Patienten in die Bewertung des Gesamtansprechens einfloss.

Die Gesamtansprechrate stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet einen relevanten klinischen Parameter zur Therapiesteuerung dar und wird ergänzend dargestellt.

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Studie FIREFLY-1 definiert als Zeitraum zwischen der Verabreichung der ersten Dosis Tovorafenib und dem ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung erhoben mittels RANO-HGG-, RANO-LGG-Kriterien und RAPNO-LGG-Kriterien oder dem Tod durch jedwede Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

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-/RAPNO-Kriterien, wobei für eine Progression mindestens ein Kriterium erfüllt sein musste.

Die RANO- bzw. RAPNO-Kriterien umfassen bildgebende Verfahren, eine Bewertung des klinischen Zustands und den Einsatz von Kortikosteroiden (nur bei RANO).

Vor dem Hintergrund, dass es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um Patientinnen und Patienten mit LGG handelt, können für die vorliegende Therapiesituation nur mittels RANO- und RAPNO-LGG erhobene Daten als relevant erachtet werden.

Es wurden keine Daten zu den Einzelkomponenten vorgelegt.

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 liegen keine Daten dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung des klinischen Zustands vorlag und bei wie vielen eine Veränderung bei den bildgebenden Verfahren ausschlaggebend war.

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

Sehschärfe

In der Studie FIREFLY-1 wurde die Sehschärfe mit altersspezifischen Sehtests (insbesondere Snellen Eye Charts-, Teller-Acuity-, HOTV- oder andere „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (EDTRS)-Sehtafeln) erhoben. Beim Snellen-Sehtest werden Sehprobentafeln mit immer kleiner werdenden Sehzeichen verwendet, bei den Teller-Acuity-Sehtesttafeln muss ein Streifenmuster von einer grauen Oberfläche unterschieden werden, beim HOTV-Test müssen die Buchstaben H, O, T und V in abnehmender Größe erkannt werden und die EDTRS-Sehtafel besteht aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben in einer Reihe bei abnehmender Größe in jeder Reihe. Aus dem Stellungnahmeverfahren ging hervor, dass überwiegend der Snellen Eye Charts-Sehtest und HOTV-/EDTRS-Sehtafeln verwendet wurden.

Bei Patientinnen und Patienten mit einem Gliom der Sehbahn oder einer durch den Primärtumor hervorgerufenen Sehbeeinträchtigung wurde eine augenärztliche Untersuchung, die auch eine Messung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) beinhaltete, zu Baseline, bei jeder radiologischen Tumoruntersuchung und zum Ende der Behandlung

durchgeführt. Bei Patientinnen und Patienten ohne Gliom der Sehbahn bzw. ohne durch einen Primärtumor verursachte Sehbeeinträchtigung wurde die Augenuntersuchung nur zu Baseline und symptomorientiert bei Bedarf im Verlauf der Studie durchgeführt.

Der Endpunkt Sehschärfe wird als patientenrelevant bewertet.

Jedoch bestehen insbesondere die folgenden Unsicherheiten. Zum einen wurden in 35% der Fälle „andere" Verfahren zur Bestimmung der Sehschärfe verwendet als die oben genannten, wobei jedoch unklar bleibt, welche Verfahren unter „andere" fallen. Zum anderen gab es in der Studie FIREFLY-1 Patientinnen und Patienten, bei denen unterschiedliche Sehtests im Verlauf der Studie angewendet wurden. Inwiefern die verwendeten Sehtests vergleichbare Ergebnisse liefern können, bleibt dabei unklar.

Darüber hinaus verbleibt unklar, ob alle der 68 Patientinnen und Patienten mit Sehbahngliom zu Beginn der Studie in die Gesamtauswertung der 105 Patientinnen und Patienten eingegangen sind bzw. aus welchem Grund die weiteren 37 Patientinnen und Patienten ohne Primärtumor der Sehbahn zu Beginn der Studie in die Auswertung eingingen.

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

Kognitive Funktion (PROMIS CSF7a), Fatigue (PROMIS Pediatric Profile-49 und PROMIS Parent-Proxy-49), Krankheitssymptomatik (PedsQL Cancer)

In der Studie FIREFLY-1 wurden die kognitive Funktion mittels PROMIS SCF7a, Fatigue mittels PROMIS Pediatric Profile-49 und PROMIS Parent-Proxy-49 und die Krankheitssymptomatik mittels PedsQL Cancer erhoben. Die jeweiligen Rücklaufquoten lagen jedoch bereits zu Baseline unter 70%. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.

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

<u>Lebensqualität</u>

PedsQL Core

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie FIREFLY-1 mittels PedsQL Core erhoben. Die Rücklaufquoten lagen jedoch bereits zu Baseline unter 70%. Die Daten werden somit nicht als verwertbar eingestuft.

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

<u>Nebenwirkungen</u>

In der Studie FIREFLY-1 wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE) ab der ersten Dosis Tovorafenib bis 30 Tage nach der letzten Dosis erfasst.

Schwerwiegende UE und UE von besonderem Interesse wurden über 30 Tage nach der letzten Studienmedikation bis zum Beginn einer neuen Antitumortherapie erfasst.

Bei allen Patientinnen und Patienten traten UE auf. Bezogen auf beide Kohorten traten jeweils schwere UE bei 113 (82,5%), SUE bei 77 (56,2%) Patientinnen und Patienten auf. Insgesamt brachen 19 (13,9%) Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Tovorafenib 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 Bewertung des Ausmaßes des Nutzenbewertung liegen nicht-vergleichende Daten aus der zulassungsbegründenden, einarmigen, Phase-II-Studie FIREFLY zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 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 FIREFLY-1 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 Ojemda mit dem Wirkstoff Tovorafenib.

Tovorafenib wurde als Orphan Drug zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind, zugelassen. Für die Nutzenbewertung liegen Daten der nicht-vergleichenden pivotalen Phase-II-Studie FIREFLY-1 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 Tovorafenib festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. 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 aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde, die jedoch die folgenden maßgeblichen Unsicherheiten aufweisen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Quelle zur Berechnung der Inzidenzraten pädiatrischer LGG beziehen sich zum einen lediglich auf den Zeitraum von 2009 bis 2018 und weisen zum anderen keine Anteilswerte für BRAF-Fusionen oder -Umlagerungen oder BRAF-V600-Mutationen aus. Hinsichtlich der Untergrenze berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung auf Basis seiner Quelle zudem nur Patientinnen und Patienten mit lediglich einer systemischen Vortherapie und bezogen auf die Obergrenze umfasst der vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Anteilswert, abweichend vom vorliegenden Anwendungsgebiet, auch Patientinnen und Patienten, die nur eine Strahlentherapie erhalten haben können.

Insgesamt ist die Untergrenze somit unterschätzt und die Obergrenze mit Unsicherheiten behaftet.

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 Ojemda (Wirkstoff: Tovorafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Oktober 2026):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tovorafenib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gliomen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Neurologie, sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie oder pädiatrische Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor der Einnahme von Tovorafenib muss bei Patientinnen und Patienten die BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der

Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Gemäß Fachinformation erfolgt die Dosierung anhand der Körperoberfläche mit 380 mg/m^2 einmal wöchentlich. Für die Filmtabletten liegen Dosierungsempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit einer Köperoberfläche von 0,9 bis ≥ 1,40 m^2 (400-600 mg) vor, für das Pulver zur Herstellung einer Suspension liegen Dosierungsempfehlungen für Patientinnen und Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,30 bis ≥ 1,40 m^2 (125-600 mg) vor. Die maximal empfohlene Dosis beträgt 600 mg einmal wöchentlich.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tovorafenib	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

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.

Als Verbrauch wird entsprechend den Angaben der Fachinformation eine wöchentliche Minimaldosis von 125 mg (Suspension) bei einer Körperoberfläche von 0,30 m^2 bis 0,35 m^2 und eine wöchentliche Maximaldosis von 600 mg (Filmtablette) bei einer Köperoberfläche von ≥ 1,40 m^2 zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tovorafenib					
KOF 0,30 m^2 PSE	125 mg	125 mg	1 x 300 mg	52,1	52,1 x 300 mg
KOF ≥ 1,40 m^2 FTA	600 mg	600 mg	6 x 100 mg	52,1	312,6 x 100 mg
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; KOF = Körperoberfläche; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apothekenabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tovorafenib 300 mg (25 mg/ml)	1 PSE	4 874,63 €	1,77 €	277,75 €	4 595,11 €
Tovorafenib 100 mg	24 FTA	38 918,63 €	1,77 €	2 222,01 €	36 694,85 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2026

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 13. Mai 2026 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tovorafenib beim GBA eingereicht.

Der JCA-Bericht wurde am 9. Juni 2026 auf den Internetseiten der Europäischen Kommission veröffentlicht.

Die Nutzenbewertung des GBA wurde am 17. August 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des GBA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2026. Der JCA-Bericht wurde am 17. August 2026 zur Anhörung gestellt.

Die mündliche Anhörung fand am 21. September 2026 statt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. November 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2026	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des GBA
AG § 35a	15. September 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, den JCA-Bericht, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. September 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. September 2026 13. Oktober 2026	Beratung über die Nutzenbewertung des GBA, den JCA-Bericht, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. November 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Die Vorsitzende

Dr. Optendrenk