

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tovorafenib (D-1319)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. September 2026
von 11:00 Uhr bis 11:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ipsen Pharma GmbH**:

Frau Dumhard
Frau Dr. Boxberger
Herr Dr. Wolfrum
Herr Dr. Goertz

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr PD Dr. Fetscher
Herr PD Dr. Paulides

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Driever
Herr Prof. Dr. Witt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Teva GmbH**:

Frau Caesar
Frau Dr. Preugschat

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Frau Glaser
Frau Corazza

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Frau Dr. Zimmermann
Herr Dr. Grünwald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Lampert
Frau Wolff

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH**:

Frau Dr. Osowski
Frau Zintl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Wiefarn
Frau Miller

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeOne Medicines Germany GmbH**:

Frau Dr. Reinart
Frau Bauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Lützelberger

Frau Jansen

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zur Anhörung zum Wirkstoff Tovorafenib in der Indikation vorbehandelte pädiatrische niedriggradige maligne Gliome. Es handelt sich um eine Orphan-Bewertung zur Markteinführung.

Basis der heutigen Anhörung sind die Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers und die Bewertung der Fachberatung Medizin vom 6. August 2026. Wir haben Stellungnahmen erhalten von: Ipsen Pharma, dem pharmazeutischen Unternehmer, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich Astellas Pharma, AstraZeneca, BeOne Medicines Germany, Merck Healthcare Germany, MSD Sharp & Dohme, ratiopharm, Sanofi-Aventis Deutschland, Servier Deutschland und Teva GmbH, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Ipsen Pharma müssten anwesend sein Frau Dumhard, Frau Dr. Boxberger, Herr Dr. Wolfrum und Herr Dr. Goertz, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr PD Dr. Fetscher – er ist noch nicht anwesend – und Herr PD Dr. Paulides, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Professor Dr. Driever und Herr Professor Dr. Witt, für Teva Frau Caesar und Frau Dr. Preugschat, für Servier Deutschland Frau Glaser und Frau Corazza, für Astellas Pharma Frau Dr. Zimmermann und Herr Dr. Grünwald, für Sanofi-Aventis Deutschland Frau Dr. Lampert und Frau Wolff, für Merck Healthcare Germany Frau Dr. Osowski

(Frau Zintl, Merck Healthcare Germany: Sie lässt sich entschuldigen.)

und Frau Zintl, für MSD Sharp & Dohme Herr Wiefarn und Frau Miller, für BeOne Medicines Germany Frau Dr. Reinart und Frau Bauer, für AstraZeneca Herr Lützelberger

(Frau Jansen, AstraZeneca: Er lässt sich entschuldigen.)

und Frau Jansen sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage- und Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Dumhard, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Dumhard (Ipsen Pharma): Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns über die Möglichkeit, heute mit Ihnen über Tovorafenib zu sprechen. Bevor wir beginnen, möchte ich kurz das Ipsen-Team vorstellen: Mit mir dabei sind Dr. Felix Wolfrum, verantwortlich für das AMNOG-Dossier, Dr. Nina Boxberger aus dem Medical-Team für die medizinischen Fragestellungen und Dr. Ralf Goertz als HTA-Statistiker für die methodischen Themen. Mein Name ist Katharina Dumhard, und ich leite den Bereich Value Access und Public Affairs bei Ipsen in Deutschland.

Worum geht es heute? Es geht um Kinder mit pädiatrisch niedriggradigem Gliom, abgekürzt pLGG, die vorbehandelt sind, mit einer BRAF-Veränderung. Diese seltene Erkrankung tritt typischerweise erstmals im Grundschulalter auf. Das pLGG ist zwar kein akut

lebensbedrohlicher Tumor, aber die Krankheitslast für die Kinder und ihre Familien ist schon erheblich. Im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung möchte ich auf drei Punkte eingehen:

Erstens. Tovorafenib schließt eine bestehende Versorgungslücke. Insbesondere für Kinder mit einer BRAF-Fusion oder BRAF-Umlagerung, die den größeren Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets ausmachen, gab es bislang keine zugelassene zielgerichtete Therapieoption. Chemotherapien können bei diesen Kindern zwar anfangs wirksam, aber die Optionen dafür schnell ausgeschöpft und mit einer erheblichen Behandlungsbelastung verbunden sein. Nach mehreren systemischen Therapien bestanden vor der Zulassung von Tovorafenib keine weiteren Behandlungsoptionen mehr. Tovorafenib hat diese Versorgungslücke geschlossen.

Zweitens. Für die Kinder zählt jede Verkleinerung des Tumors. Je nach Lokalisation der Tumoren im Gehirn leiden die Kinder an Seh-, Bewegungs- und Sprachstörungen sowie an Kopfschmerzen und Übelkeit. Das pLGG erschwert daher den Schulalltag, die soziale Teilhabe und letztlich die gesamte Entwicklung der betroffenen Kinder und ihrer Familien.

Aufgrund der heterogenen Symptomatik lassen sich Krankheitslast und Behandlungseffekt nicht zuverlässig anhand einzelner Symptome beurteilen, da die Fallzahlen in den jeweiligen Symptomgruppen zu gering sind. Die Qualifizierung des Behandlungseffekts muss daher dort ansetzen, wo alle Kinder eine gemeinsame Krankheitsursache teilen, beim Tumor selbst. Die Tumorverkleinerung ist für die betroffenen Kinder besonders relevant, da infolgedessen je nach Lage des Tumors weitere neurologische Schäden vermieden sowie Funktionen erhalten oder sogar wiederhergestellt werden können. Es gibt Kinder, die wieder besser sehen können, während sich bei anderen die motorischen Fähigkeiten verbessern.

Aus diesem Grund wurde das Tumorausprechen von den Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt gewählt und im Joint Clinical Assessment im Rahmen des EU-HTA-Verfahrens dieser Endpunkt gefordert. In der FIREFLY-1, der pivotalen Studie von Tovorafenib, zeigte sich ein Tumorausprechen nach RANO-HGG bei 71 Prozent der Kinder. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei rund 21 Monaten. Diese Zahlen stehen für ein substanzielles und langanhaltendes Ansprechen in einer stark vorbehandelten Patientenpopulation.

Drittens und Letztens: Nach erfolgreicher Therapie mit Tovorafenib zeigte sich außerdem eine anhaltende Tumorkontrolle, auch während nachfolgender therapiefreier Intervalle. Für die Kinder bedeutet das mehr Zeit mit weniger Symptomen für mehr kindgerechten Alltag.

Abschließend bitten wir Sie deshalb, Tovorafenib im Kontext dieser seltenen, klinisch sehr heterogenen Erkrankung und als eine eigens für Kinder entwickelte Therapie zu bewerten. Erstmals steht nun für diese kleine, klar definierte und besonders vulnerable Patientengruppe eine zugelassene zielgerichtete Behandlungsoption zur Verfügung. Den betroffenen Kindern wird mit Tovorafenib wieder ein Stück weit mehr Kindheit ermöglicht. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Dumhard, für die Einführung. – Ich habe eine direkte Nachfrage an Ihr Team: Derzeit wird die randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie FIREFLY-2 durchgeführt. Wann erwarten Sie erste Studienergebnisse aus dieser Studie im zu bewertenden Anwendungsgebiet? – Frau Boxberger, bitte.

Frau Dr. Boxberger (Ipsen Pharma): Nach dem aktuellen Plan erwarten wir sie – lassen Sie mich kurz in unserem Plan nachschauen, damit ich Ihnen auch wirklich die richtige Zahl gebe – im vierten Quartal des nächsten Jahres.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Viertes Quartal 2027?

Frau Dr. Boxberger (Ipsen Pharma): Genau, das heißt, da haben wir noch etwas Zeit, und das ist natürlich nicht fix. Es kommt darauf an, ob die Daten dann wirklich auswertbar bereitstehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe eine Frage von Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage an die klinischen Experten zur Frage der Relevanz des Tumorsprechens und speziell an die AkdÄ zum PFS, wie das in dieser Indikation zu werten ist, da OS anscheinend nicht so optimal dafür ist. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. An den Hersteller haben wir eine Frage zur Sehschärfe. Es wurde Kritik an den Instrumenten und der Operationalisierung geäußert. Vielleicht können Sie dazu noch einen Satz sagen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist heute eine besondere Anhörung, weil es die erste im Rahmen des EU-JCA-Verfahrens ist. Deshalb haben wir das Verfahren schon seit relativ langer Zeit begleitet. Die Besonderheit für uns liegt zum einen darin, dass es eine seltene Entität ist. Das macht es etwas schwierig, weil es im EU-Verfahren anders als im AMNOG-Verfahren ist, dass der Zusatznutzen gesetzt ist, also als Orphan Drug. Das heißt, Sie haben keine Vergleichstherapie festgesetzt. Es waren acht, also drei Populationen, acht PICO-Schema auf der EU-Ebene festgelegt. Sie müssen das hier nicht. Das ist einfacher für Sie.

Wir haben trotzdem in unserer Stellungnahme ausgeführt, welche Vergleichstherapien es für diese besondere Gruppe von Patienten grundsätzlich gäbe. Das wäre zum Beispiel Chemotherapie oder die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie. Sie haben heute den Luxus, dass wir Herrn Professor Driever und Herrn Professor Witt hier haben. Herr Professor Driever leitet das Pädiatrische Register für diese Entität in Deutschland, und Herr Professor Witt koordiniert gerade die europäische Konsensusleitlinie. Mehr Expertise bekommen Sie in Deutschland nicht, und wenn ich bescheiden sein darf, wahrscheinlich auch in Europa nicht. Deshalb gebe ich jetzt fachlich weiter an die beiden Kollegen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Witt, bitte.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Sie haben nach der Einschätzung der Ansprechraten in der FIREFLY-1-Studie gefragt. Die ist aus unserer Sicht sehr hoch zu bewerten, auch im Vergleich zu anderen zielgerichteten Therapien bei niedriggradigem Gliom, auch im Vergleich zu Chemotherapien, verschiedenen Chemotherapieregimen, die bisher getestet worden sind. Hier muss man einschränkend sagen, dass alle Chemotherapiestudien der letzten 20 Jahre oder so nicht molekular stratifiziert durchgeführt worden sind. Das heißt, hier wissen wir nicht genau, sind das BRAF-alterierte, und welche BRAF-alterierten niedriggradigen Gliome in den Chemotherapiestudien geprüft wurden, sodass ein direkter Vergleich mit Chemotherapie nicht möglich ist.

Trotzdem: Von den absoluten Ansprechraten her sind die 71 Prozent nach RANO-HGG und 50 bis 60 Prozent nach RAPNO- und anderen Kriterien als sehr hoch zu bewerten. Auch die Dauer der Ansprechraten ist klinisch sehr relevant. Auch nach Absetzen der Therapie zeigen viele Kinder keine weitere Progression, wie es bei anderen zielgerichteten Therapien oft zu sehen ist. Der Zeitraum bis zum Einsetzen der nächsten Therapie nach Absetzen der Behandlung ist relativ lang, sodass aus unserer Sicht von der Effektivität her schon von einem Zusatznutzen, auch wenn es eine nicht kontrollierte Studie ist, auszugehen ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Driever, bitte.

Herr Prof. Dr. Driever (GPOH): Ich möchte noch einmal auf den Punkt zu sprechen kommen, den mein Kollege, Herr Professor Witt, angesprochen hat. Die Ergebnisse beruhen auf der FIREFLY-1-Studie. Sie haben eine ausführliche Stellungnahme dazu gemacht. Ich möchte einige bestimmte Betonungen loswerden, und zwar: Wenn man sich die Patientengruppe anschaut, ist der Großteil der Patienten zwischen sechs und zwölf und sogar unter sechs Jahre alt. Im Median waren die Patienten dreimal behandelt. Diese Behandlungen dauern in der Regel anderthalb bis zwei Jahre.

Es war also eine erhebliche Gruppe an Patienten, die bereits eine zielgerichtete Therapie bekommen hatte. Das heißt, wenn wir uns diese Studie anschauen, haben wir eine

ausgeprägte Negativselektion im Sinne einer Behandlungsgruppe, die erheblich vorbelastet ist. Die haben in ihrem jungen Leben schon relativ viel an Therapien gesehen. Es waren Patienten dabei, die bis zu zehn Therapielinien hatten. Wenn man sich den Anteil der Patienten anschaut, die eine primäre und sekundäre Disseminierung gehabt haben, dann ist das erheblich.

Ich möchte noch anfügen: Es gibt eine sehr schöne Arbeit aus dem St. Judes Krankenhaus in den USA. Die haben die Fünfjahresüberlebenden genommen. Das heißt, das wäre genau diese Gruppe, die hier behandelt wurde. Dazu möchte ich sagen, dass die unerwünschten Folgen bei diesen Patienten kumulativ zunehmen. Das sind Diabetes, Adipositas, aber auch Erblindung und Ertaubung, also all diese schwierigen Ausfälle, mit denen die Patienten zu kämpfen haben und deren Teilhabe an altersadäquaten Aktivitäten erheblich abgenommen hat.

Wenn wir uns jetzt anschauen, was das Ansprechen auf die Therapie bedeutet – Herr Witt hat das schon ausgeführt –, ist das eine sehr wichtige Information, wenn wir es diesen Patienten ermöglichen, dass sie in eine Remission kommen, und wenn wir es schaffen, mit dieser Therapie eine lange Therapiefreiheit zu ermöglichen. Bei Chemotherapie, zielgerichteter Therapie, muss man sagen, wenn die Patienten eine Chemotherapie bekommen, ist das selbst im einfachen Falle, wenn wir zum Beispiel die Vinblastin-Therapie nehmen, eine wöchentliche Vorstellung im Krankenhaus mit über 70 Wochen. Diese Medikation hat den Vorteil, dass sie nur einmal in der Woche gegeben werden muss und die Patienten maximal einmal im Monat gesehen werden. Wenn man das alles zusammennimmt, sehen wir doch einen erheblichen Nutzen für die Patienten im kurzfristigen therapeutischen Setting, aber auch im langfristigen Setting der Therapiefreiheit.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Paulides, bitte.

Herr PD Dr. Paulides (AkdÄ): Ich wollte kurz auf Ihre Frage bezüglich der Endpunkte zurückkommen. Beim pädiatrisch niedriggradigen Gliom sind tatsächlich die Ansprechrate und das PFS viel wichtiger als das Gesamtüberleben. Das war ein adäquater primärer Endpunkt in der FIREFLY-1-Studie. Deshalb sind wir sehr daran interessiert, was die FIREFLY-2-Studie zeigen wird, weil wir für den Zusatznutzen die vergleichenden Daten brauchen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, sind Ihre Fragen beantwortet? Ich glaube, Sie hatten noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wenn ich es richtig in Erinnerung habe.

Frau Teupen: Genau, da ging es um die Frage der Operationalisierung und der Instrumente zur Sehschärfe-Einschätzung. Da gab es Unklarheiten. Vielleicht können Sie noch einen Satz dazu sagen, wie das angewandt wurde.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Boxberger, bitte.

Frau Dr. Boxberger (Ipsen Pharma): Die Sehschärfe ist eines der wichtigsten Symptome beim pLGG. In der Studie haben wir gesehen, dass der Sehnerv bei etwa der Hälfte der Patienten die primäre Tumorlokalisation war und damit die häufigste Tumorlokalisation.

Zur Erhebung: Das wurde altersgerecht erhoben. Es wurde zum Beispiel bei jüngeren Kindern die Fähigkeit erfasst, Kontraste zu erkennen, und bei älteren Kindern das Erkennen von Buchstaben. Für die longitudinale Auswertung wurden die Ergebnisse der einzelnen Methoden auf die LogMAR-Skala übertragen. Hier haben wir bei 105 auswertbaren Patienten gesehen, dass es bei 7,6 Prozent der Patienten zu einer Verschlechterung der Sehschärfe und bei 19 Prozent zu einer Verbesserung der Sehschärfe kam. Das heißt, hier sehen wir, dass diese Daten zur Sehschärfe, die wir für die Gesamtpopulation haben, die guten Tumoraussprechdaten unterstützen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich Herr Professor Driever gemeldet; wenn es zur Sehschärfe ist, dann gerne.

Herr Prof. Dr. Driever (GPOH): Soll ich noch etwas zur Sehschärfe sagen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wenn Sie mögen, gerne.

Herr Prof. Dr. Driever (GPOH): Ich habe, glaube ich, vergessen, die Hand zu senken, aber ich kann es noch einmal sagen. Der schriftliche Befund war sehr gut verfasst und sehr kritisch. Wir diskutieren das auch in unserer Gruppe. Nur muss man sagen, die Daten sind aus unserer Sicht sehr valide, weil die Patienten jeweils mit ein und derselben Methode gemessen worden sind. Das heißt, es stimmt schon, dass von einem Patienten zum anderen teilweise unterschiedliche Methoden durchgeführt worden sind, aber der jeweils einzelne Patient wurde immer mit derselben Methode gemessen, sodass wir das im Gesamtkontext mit den Ergebnissen, die wir in den anderen Studien vorher haben, als wirklichen deutlichen Fortschritt im Sinne eines Nutzens für die Patienten sehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Hartl zur Sehschärfe, bitte.

Frau Hartl: Wir haben zwei Nachfragen zu dem Endpunkt Sehschärfe, weil der pharmazeutische Unternehmer Daten nachgereicht hat, und zwar unter anderem, welche Sehtests in der FIREFLY-1-Studie verwendet wurden. Bei 35 Prozent der Fälle konnten die Sehtests nicht benannt werden, die angewendet wurden. In insgesamt 65 Prozent der Fälle wurde der Snellen Eye Charts-Sehtest verwendet, der aber im Studienprotokoll nicht präspezifiziert war. Die HOTV- und die ETDRS-Sehtafeln, die präspezifiziert waren, wurden in 48 Prozent der Fälle angewendet.

In Ihrer Stellungnahme verweisen Sie auf eine Studie von Kaiser 2009 in Bezug auf die Snellen Eye Tests. Die Autoren in der Studie stellten signifikant unterschiedliche Testergebnisse zwischen den Snellen Eye Tests und den ETDRS-Sehtests fest. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Vergleichbarkeit der Sehtests limitiert bzw. ein Vergleich mit Vorsicht zu interpretieren ist. Wir wollten daher nachfragen, ob Sie zu der Vergleichbarkeit der angewendeten Sehtests Stellung nehmen könnten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Das ging an den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Hartl: Genau, an den pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Boxberger, bitte.

Frau Dr. Boxberger (Ipsen Pharma): Ich würde zunächst einmal auf die 35 Prozent der Sehtests eingehen, bei denen keine klare Angabe erfolgt ist, welche Sehtests das waren. Ich möchte hervorheben, dass bei vielen Patienten mehrere Sehtests durchgeführt wurden. Das heißt, wenn wir hier 35 Prozent haben, bei denen andere Sehtests durchgeführt wurden, bedeutet das nicht, dass wir bei diesen Patienten generell nicht wissen, welche Sehtests durchgeführt wurden. Andere Sehtests sind durchaus bei den Patienten dokumentiert. Das ist immer so zur Einordnung der Daten.

Bezüglich der verschiedenen Tests: Wir befinden uns hier im pädiatrischen Setting. Kinder unterschiedlichen Alters brauchen teilweise unterschiedliche Tests. Wie wir gerade gehört haben, wurden bei einigen Patienten die gleichen Sehtests dann über die Entwicklung durchgeführt, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wo das sinnvoll war. Aber wenn ein Sehtest für ein Kind einfach nicht mehr geeignet ist, dann ist es nur naheliegend, den Sehtest für diese Altersklasse zu verwenden. Das heißt, dass wir hier unterschiedliche Sehtests haben. Da kommen wir nicht drum rum. Was wir aber gemacht haben, ist diese Umrechnung auf die LogMAR-Skala. Das sind dann immer noch unterschiedliche Tests, die auf diese Skala umgerechnet werden, aber dennoch der Standard, um hier eine longitudinale Messung durchführen zu können.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Hartl, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Hartl: Ja. In Bezug auf die Vergleichbarkeit der Snellen-Eye-Charts und der ETDRS bleiben aus unserer Sicht Unklarheiten. Ich habe noch eine Frage zur Population bei der Sehschärfemessung. Darf ich die gleich anschließen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ja, bitte.

Frau Hartl: Es war so, dass bei allen Patientinnen und Patienten zu Baseline eine Sehschärfemessung durchgeführt wurde und im Verlauf der Studie dann nur noch bei den Patienten, die ein Gliom der Sehbahn oder eine durch den Primärtumor hervorgerufene Sehbeeinträchtigung hatten. Zu Baseline hatten insgesamt 68 Personen ein Gliom der Sehbahn. Bei den Auswertungen gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass 105 Personen eingegangen sind, die eine Sehschärfemessung zu Baseline und mindestens eine Follow-Up-Messung hatten. Wir wollten daher den pharmazeutischen Unternehmer fragen, ob er erläutern kann, ob die Definition der Auswertungspopulation, also Baseline und mindestens eine Follow-Up-Messung, mit der präspezifizierten Definition, also dass die Sehtests nur bei der Population durchgeführt wurden, die ein Gliom der Sehbahn oder eine Sehbeeinträchtigung aufgrund des Primärtumors hatten –– Vielleicht können Sie auch darlegen, wie sich die Population der 105 Personen zusammensetzt, die in die Auswertung eingegangen sind.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Boxberger, bitte.

Frau Dr. Boxberger (Ipsen Pharma): Die 105 Patienten sind, wie Sie das gerade richtig eingeordnet haben, die Patienten, bei denen wir zu Beginn und im Verlauf noch einmal Messungen zur Sehschärfe vorliegen haben. Es ist nicht so, dass wir für einen späteren Zeitpunkt bei diesen 105 Patienten keine Daten haben. Wir haben mindestens zwei Messungen für diesen Pool von 105 Patienten. Darunter befindet sich der Teil von 68 Patienten, die einen Primärtumor haben, der die Sehbahn betrifft, und für die wir ebenfalls mindestens einen Baseline- und einen Follow-Up-Messwert vorliegen haben. Für 27 von diesen war zu Studienbeginn eine Sehstörung dokumentiert. Die Daten, die wir im Dossier dargestellt und publiziert haben, sind die Daten zur Gesamtpopulation.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Witt hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Ich wollte das Thema einmal aus akademisch-praktischer Sicht einordnen: Natürlich gibt es in dieser Studie methodische Limitationen. Aber wenn man das mit allen anderen bisher publizierten Daten zur Sehschärfeveränderung unter Therapie beim niedriggradigen Gliom im Kindes- und Jugendalter vergleicht, dann ist trotz der methodischen Einschränkungen, die wir hier diskutiert haben, im Vergleich zu allen anderen Studien, die genau dieselben Themen haben, ein Outcome dokumentiert, das bisher in der Form nicht beschrieben worden ist, weder unter Chemotherapie noch unter anderen zielgerichteten Therapien. Ich finde, das sollte man aus Helikopterperspektive in dem Gesamtpaket berücksichtigen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Hartl noch einmal abschließend zur Sehschärfe. Danach gehen wir die anderen Themen durch.

Frau Hartl: Ja, vielen Dank. Ich wollte noch einmal nachfragen: Sind bei diesen 105 Personen die 68, die ein Gliom der Sehbahn hatten, eingeschlossen? Was ist mit den 37, also dieser Unterschied zwischen 68 mit Gliom der Sehbahn, und 105, die in die Auswertung eingegangen sind? Das ist mir nicht ganz klar gewesen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Goertz, bitte.

Herr Dr. Goertz (Ipsen Pharma): Die 105 Patienten sind, wie gesagt, diese Patienten, die einen Baseline-Wert und einen Post-Baseline-Wert haben. Die 68 Patienten gehören dazu. Das sind die, die den Primärtumor in der Sehbahn hatten. Es ist auch so, dass es nicht unbedingt davon abhängt, ob ein Patient einen Primärtumor in der Sehbahn hat, ob es dann

vielleicht trotzdem Sehstörungen gibt. Das ist der Grund, warum in der Studie auch bei anderen Kindern dieser Sehtest durchgeführt wurde, obwohl es laut Protokoll nicht vorgesehen war. Die 105 sind alle Patienten, die wir haben, und die 68 Patienten sind die mit dem Primärtumor.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Boxberger, möchten Sie ergänzen?

Frau Dr. Boxberger (Ipsen Pharma): Es hat sich erledigt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. – Dann kommen wir zu den anderen Diskutanten und Fragestellern. Herr Jantschak und Frau Ludwig hatten sich gemeldet. Herr Jantschak, bitte. – Herr Jantschak, wir hören Sie nicht. Sie schaffen es im Moment nicht. Dann mache ich mit Frau Ludwig weiter.

Frau Dr. Ludwig: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer und die zweite auch an die klinischen Stellungnehmer, und zwar geht es um die Frage, warum Sie die RANO-HGG-Kriterien für die Auswertung verwendet haben, wo es doch auch die RANO-LGG-Kriterien gibt und für die Kinder die RAPNO-Kriterien, die hier das Anwendungsgebiet etwas besser treffen und zum Beispiel bei Dabrafenib/Trametinib verwendet wurden. Das wäre die eine Frage. Die zweite Frage wäre, nach welchen Kriterien der klinische Zustand im Rahmen dieser RANO-Kriterien erhoben wurde. Wurde das auch mit der Karnofsky-Lansky gemacht? Das konnte ich nicht herausfinden. Es wäre nett, wenn wir dazu Informationen bekommen könnten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Wolfrum, bitte.

Herr Dr. Wolfrum (Ipsen Pharma): Insgesamt ist es so, dass die drei Kriterien unterschiedliche methodische Perspektiven auf das Tumorsprechen abbilden, RANO-HGG hier als primärer Endpunkt der Studie und RANO-LGG und RAPNO ergänzen die Bewertung mit Kriterien, die stärker auf niedriggradige bzw. pädiatrische Gliome eingehen. Insgesamt ermöglicht die parallele Erhebung die Einordnung der Ergebnisse, und ich würde dazu gerne an meine Kollegin, Frau Dr. Boxberger, übergeben, die in den Daten weitaus tiefer drin ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Boxberger, bitte.

Frau Dr. Boxberger (Ipsen Pharma): RAPNO sind die modernsten Kriterien. Die FIREFLY-1 ist die erste Zulassungsstudie, die das Ansprechen systematisch danach berichtet hat. RANO-HGG haben wir als primären Endpunkt der Studie erhoben, aber auch RANO-LGG war noch ein explorativer Endpunkt. Wir haben diesen historischen Standard RANO-HGG erhoben, der in der Vergangenheit bei den meisten Studien zum pLGG genutzt wurde, und zusätzlich die moderneren Ansprechkriterien RANO-LGG, speziell für die Abbildung langsamerer Tumorveränderungen, wie es beim LGG der Fall ist. Allerdings wurde RANO-LGG vor allem für das Erwachsenensetting entwickelt. RAPNO haben wir auch aufgenommen, weil es speziell für diese langsam wachsenden pädiatrischen Gliome entwickelt wurde.

Sie hatten noch eine Frage zum klinischen Zustand. Ich gehe davon aus, dass wir hier auf den funktionellen Allgemeinzustand eingehen, und da haben wir die Lansky- und die Karnofsky-Performance-Scores benutzt, den Lansky-Performance-Score für Kinder bis 16 Jahre und den Karnofsky-Performance-Score für Kinder ab 16 Jahre. Hier konnten wir zeigen, dass die meisten Patienten zu Studienbeginn einen Score von um die 90 Prozent aufgewiesen. Unter der Behandlung mit Tovorafenib zeigten sich keine Verschlechterungen gegenüber dem Ausgangswert. Das ist eine explorative Analyse, das sei noch dazu gesagt, aber das haben wir erhoben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Sie haben auch die Kliniker gefragt. Ist da noch etwas offen?

Frau Dr. Ludwig: Ich weiß nicht, ob die Kliniker das noch beurteilen wollen. Es hat sich jemand gemeldet.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Witt, bitte.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Ich glaube, viel können wir von unserer Seite nicht ergänzen. Das ist auch ein Stück weit eine historische Frage, weil zum Beispiel die RAPNO-Kriterien, die wir von der akademischen Gruppe entwickelt haben, erst später publiziert wurden, nachdem diese Studie schon längst geplant, eingereicht und in die Rekrutierung gegangen ist. Insofern sind die RAPNO-Kriterien erst sekundär hinzugekommen.

Aber auch in den RANO-LGG und den RAPNO-Kriterien sieht man ein klinisch deutlich relevantes und signifikantes Ansprechen. Der Unterschied zwischen den Verfahren ist nur, dass die Kontrastmittelaufnahme des Tumors, die sich unter Tovorafenib wie auch unter anderen zielgerichteten Medikamenten ändert – Das Kontrastmittelaufnahmeverhalten nimmt rasch ab, ohne dass sich die Tumorgroße verändert. Deshalb ist es wichtig, zusätzlich zu den RANO-HGG- auch RANO-LGG- und RAPNO-Kriterien zu bewerten. Die beiden letzteren schauen nicht auf das Kontrastmittelverhalten, sondern auf die reine solide Tumormasse in den T2-FLAIR-Wichtungen. Aber wie gesagt, auch die beiden anderen Kriterien zeigen ein eindeutiges, objektives und klinisch relevantes Ansprechen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Driever, bitte.

Herr Prof. Dr. Driever (GPOH): Es ist völlig richtig, mit Lansky und Karnofsky greifen wir das, was am Patienten passiert, nicht richtig gut ab. Das heißt, wir sehen, die Patienten haben eine Teilhabe, sie sind aktiv. Aber zum Beispiel einen Patienten mit einer Hemiparese, die sich im Verlauf der Therapie bessert, das haben wir mit den Methoden. Das ist auch eine Diskussion im akademischen Bereich. Es ist erwähnt worden, dass wir diese REINS-Gruppe haben, in der das Ansprechen auf die Therapie für Neurofibromatose und Schwannomatose evaluiert wird. Aber das gibt es auch von der neuroonkologischen Seite. Es gibt einen sogenannten P-Nano-Scale, der versucht, die neurologische Untersuchung am Patienten zu standardisieren, und der wird gerade noch validiert.

Was ich damit sagen will, ist, dass selbst die akademische Gruppe als solche – Das ist eine globale Aktion, an der wir aus Deutschland beteiligt sind, dass die erst Work in Progress darstellt, weil genau dieser Punkt, nämlich der Nutzen für den Patienten auf der neurologischen Seite und dann eine Form zu nehmen, die überall anwendbar ist, am Krankenbett, in solchen Studien, die liegt noch nicht vor, sodass wir da eine Unschärfe haben. Aber zumindest möchte ich auf den Punkt zu sprechen kommen, dass keiner der Patienten in diesem Sinne schlechter geworden ist. Das hat man gesehen, das hat auch Frau Boxberger gesagt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Jantschak, wollen wir es noch einmal miteinander versuchen?

Herr Dr. Jantschak: Ich glaube, die Fragen sind schon gestellt worden. Für uns hat sich die Frage ergeben, welche Operationalisierung ... (akustisch unverständlich) die geeignetere ist. Warum LGG oder ... (akustisch unverständlich)?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gibt es noch eine Ergänzung? Ich glaube, dazu wurde schon etwas gesagt. Frau Boxberger, bitte.

Frau Dr. Boxberger (Ipsen Pharma): Ich kann gerne noch einmal kurz darauf eingehen. Wenn ich es richtig verstanden habe, ging es jetzt darum, warum RANO-LGG und RANO-HGG verwendet wurden. Die Verbindung war bei mir gerade nicht gut. RANO-HGG haben wir erhoben, weil es der historische Standard ist, der in älteren Studien so erhoben wurde. RANO-LGG kam etwas später dazu. Dieses Kriterium wurde zum Beispiel schon in der Studie

Dabrafenib/Trametinib erhoben. Das heißt, hier haben wir das gleiche Kriterium abgebildet. RAPNO ist der modernste Standard, speziell für pädiatrische Populationen mit dem LGG.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Witt, bitte.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Ich weiß nicht, ob ich das akustisch richtig verstanden habe. Die Frage war RANO-LGG versus RAPNO, was da der Unterschied ist. Im klinischen Alltag gibt es in der Response-Bewertung, in der Behandlung von pädiatrischen LGG, keinen großen Unterschied zwischen den beiden. Es werden dort im Wesentlichen T2-FLAIR-Wichtungen herangezogen, also die Tumormasse und deren Größenverlauf im Vergleich zu Baseline. Die produzieren auch in den Studien relativ vergleichbare Ergebnisse in den Response-Raten.

Der größere Sprung ist zwischen RANO-HGG und den beiden LGG-Parametern, weil das RANO-HGG, ich habe es vorhin kurz gesagt, in erster Linie die Veränderung des Kontrastmittelaufnehmens des Tumors beinhaltet. Das spielt beim niedriggradigen Gliom keine große Rolle, weil selbst der spontane tumorbiologische Verlauf beim LGG einmal ein aufnehmendes und einmal ein abnehmendes Kontrastmittelverhalten zeigt. Das hat nichts mit Malignisierung oder Progression im Vergleich zu hochgradigen Gliomen zu tun, die eine ganz andere Biologie haben. Dort ist die Kontrastmittelzunahme ein biologisch relevanter und klinisch prognostisch relevanter Parameter.

Bei den niedriggradigen Gliomen im Kindes- und Jugendalter nehmen wir das im klinischen Alltag in der akademischen Welt schon lange nicht mehr als Entscheidungskriterium für die Behandlung eines Patienten. Insofern ist es wichtig, auch in dieser Studie, das hat sie auch gemacht, dass die RANO-LGG und die RAPNO-Kriterien, die das Kontrastmittelverhalten in der Response-Beurteilung, in der Bewertung der Tumoreffektivität außen vor lassen, dass man die beiden Parameter heranzieht. Die Werte – das sehen Sie in der Studie – sind niedriger als beim RANO-HGG, liegen im Bereich von 50/60 Prozent ORR. Aber auch das sind vergleichsweise zu anderen bisher getesteten Therapien in dieser Entität sehr hohe Werte.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Jantschak nickt, sodass ich glaube, das ist damit an der Stelle für ihn erledigt. Frau Hartl, Sie haben eine Nachfrage dazu?

Frau Hartl: Zum Ansprechen, aber nicht direkt dazu.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ich habe noch Herrn Professor Driever dazu. Bitte.

Herr Prof. Dr. Driever (GPOH): Nur ganz kurz: Es war so, dass erst einmal RANO-HGG gemacht worden ist, dann gab es den Schwenk auf RAPNO-LGG, also richtig auch pädiatrisch. Dann ist behördlich – das ist auch eine Post-Hoc-Analyse – die RANO-LGG verordnet worden, die aus dem Erwachsenenbereich kommt, das muss man sagen. Eigentlich entscheidend ist wirklich der RAPNO-LGG, was durch die akademisch-pädiatrische neuroonkologische Gruppe definiert worden ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Jantschak, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: ... (akustisch unverständlich)

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Sie sind ganz schlecht zu hören.

Herr Dr. Jantschak: Verstehen Sie mich jetzt besser?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ja.

Herr Dr. Jantschak: Die Frage ist an den pharmazeutischen Unternehmer, die Ansprechraten bei Operationalisierung, warum Daten für den Studienarm 2 nicht folgen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Wolfrum, bitte.

Herr Dr. Wolfrum (Ipsen Pharma): Es ist so, dass uns für den Expansionsarm 2, der im Gegensatz zum pivotalen Arm 1, der hier den Endpunkt ORR untersucht, keine direkten Auswertungen für das Tumorsprechen vorliegen. Wir haben für andere Wirksamkeitsendpunkte entsprechende Auswertungen, aber zu Arm 2, der explizit als sicherheitsrelevanter Expansionsarm gedacht war, liegen zum Ansprechen keine vollumfänglichen Auswertungsdaten vor. Daher gehen wir davon aus, dass die Schlussfolgerungen des Armes 1 aber trotzdem nicht infrage stehen, sondern weiterhin klar ist, dass das hohe Ansprechen, insbesondere mit den 71 Prozent, die wir haben, ganz klar die Wirkung von Tovorafenib zeigt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Hartl hatte eine ähnliche Frage, oder hat sie sich schon erledigt?

Frau Hartl: Die hat sich damit erledigt. Es ging auch darum, warum für den Arm 2 keine Daten vorliegen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Jantschak hat noch eine Nachfrage.

Herr Dr. Jantschak: Warum liegen keine Auswertungen vor? Warum haben Sie den nicht aufgewertet?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Wolfrum, bitte.

Herr Dr. Wolfrum (Ipsen Pharma): An dieser Stelle muss ich auf die etwas besondere Marktzulassungssituation eingehen, dass wir am Ende auf europäischem Markt nicht der direkte Betreiber oder der direkte Initiator der klinischen Studie sind, sondern auf dem europäischen Markt tätig sind und somit uns nicht alle vollumfänglichen Daten vorliegen. Zu diesem Fall ergänzend dazu, wie bereits gesagt, für Arm 2: Der ist als Sicherheitsarm geplant worden, da ist in die Auswertung nicht direkt jeder vollumfängliche Wirksamkeitsendpunkt eingeplant worden, sondern primär als Sicherheitsarm. Die Wirksamkeit, insbesondere das Ansprechen, wird aus unserer Sicht aus Arm 1 ausreichend dargelegt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Jantschak,

Herr Dr. Jantschak: Das nehme ich so hin.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte noch eine Frage zu den Datenschnitten: Wenn ich das richtig gesehen habe, waren die Datenschnitte alle nicht präspezifiziert. Da hatten wir uns etwas gewundert, weil das eigentlich so ist, so stand es zumindest in der Nutzenbewertung, und ich habe dazu auch nichts anderes gefunden. Das ist eigentlich nicht der Standard. Normalerweise werden Datenschnitte schon präspezifiziert. Vielleicht können Sie uns dazu etwas sagen. Das geht an den pU.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Wolfrum, bitte.

Herr Dr. Wolfrum (Ipsen Pharma): Können wir die Frage kurz nach hinten stellen? Dann haben wir Zeit, die Unterlagen herauszusuchen und melden uns gleich noch einmal dazu. Gerne eine andere Frage in der Zeit, wenn das für Sie passt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wir schauen, ob es aus der Runde noch eine andere Frage gibt. – Herr Wörmann hat keine Frage, möchte aber etwas erläutern. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich wollte ich eine Antwort auf Ihre allererste Frage geben. Da ging es um FIREFLY-2. Diese randomisierte Studie ist bei Erstlinienpatienten. Das sind nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Es ist nicht die Indikation, über die wir heute reden. Das ist Tovorafenib gegen Chemotherapie bei Patienten, die einer systemischen Therapie bedürfen. Die Studie ist mit über 400 Patienten zu Ende rekrutiert. Ich wollte nur deutlich machen, es ist keine Antwort auf die Frage von heute. Es ist

hochwichtig, ob es in der Erstlinientherapie genauso wirksam ist, wie wir es jetzt in der Spätlinie sehen. Aber es gibt keine Antwort auf die Fragen von heute.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Danke schön. – Herr Dr. Paulides, bitte.

Herr PD Dr. Paulides (AkdÄ): Ich habe noch eine Frage bezüglich der Todesfälle in der FIREFLY-1-Studie. Sie haben in Ihrem Dossier fünf Todesfälle berichtet, die aufgrund unerwünschter Ereignisse eingetreten sind. Die GBA-Nutzenbewertung spricht aber von neun Todesfällen insgesamt, und für diese restlichen vier Todesfälle sind keine Daten vorhanden. Haben Sie dazu vielleicht weitere Auskünfte?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Paulides, ich bin jetzt gnädig. Sie sind eigentlich Sachverständiger und nicht Fragesteller. Aber weil wir die Zeit überbrücken müssen, bin ich gnädig, und Sie dürfen eine Antwort auf diese Frage bekommen. Wer kann die beantworten? – Herr Wolfrum, bitte.

Herr Dr. Wolfrum (Ipsen Pharma): Grundsätzlich ist es so, dass das Ganze auf unterschiedlichen Analysepopulationen beruht. Wir haben drei Todesfälle im Full-Analysis-Set von Arm 1 und insgesamt neun im Safety-Analysis-Set, die beide beschrieben werden. Die sind transparent in unserer Stellungnahme dargestellt. Insgesamt möchte ich noch einmal sagen, dass auch nach Prüfarzt-Bewertung keiner der neun Todesfälle im Zusammenhang mit Tovorafenib stand. Ich hoffe, das konnte Ihre Frage in Kürze beantworten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Vielleicht auch noch zur Überbrückung: Ich habe im EPAR gelesen, dass man ... (akustisch unverständlich) auch mit Dabrafenib/Trametinib vorbehandelnden Patienten ... (akustisch unverständlich). Da wollte ich fragen, ob es dort zumindest schon klinische Erfahrungen gibt, wie wirksam Tovorafenib bei diesen vorbehandelten Patienten ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Wolfrum, bitte.

Herr Dr. Wolfrum (Ipsen Pharma): Insgesamt ist es aus meiner Sicht so, dass wir die Therapiesituation getrennt betrachten müssen, einmal die BRAF-V600E-Mutation, wo wir Dabrafenib-vorbehandelnde Patienten haben, als auch die BRAF-Fusion oder Umlagerung, die für uns die genannte kritische Population ist. Zur BRAF-V600E würde ich gerne an die Kliniker übergeben, die mit Sicherheit aus ihrer klinischen Erfahrung eine deutlich bessere Antwort dazu geben können, als ich das von meinem Punkt kann.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Witt, bitte.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Die BRAF-V600E-mutierten Tumoren, die mit Dabrafenib/Trametinib oder auch mit einem MEK-Inhibitor vorbehandelt worden sind, zeigen beim neuerlichen Rezidiv mit Tovorafenib eine ähnlich hohe Ansprechrate wie nicht vorbehandelte. Das sind kleine Fallzahlen, aber es scheint sich hier im Vergleich zum Beispiel zu fusionierten Tumoren, die nicht vorbehandelt sind, kein großartiger Unterschied darzustellen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Dumhard, bitte.

Frau Dumhard (Ipsen Pharma): Ich würde gerne noch kurz zu der offenen Frage Stellung nehmen. Wir konnten jetzt nicht verifizieren, dass die Datenschnitte nicht präspezifiziert waren. Wir dachten, es ist so und denken es auch weiterhin. Wir haben einen Zweijahresdatenschnitt auf EU-Ebene eingereicht und für den GBA den Dreijahresdatenschnitt. Insofern liegt definitiv die aktuellste Evidenz vor. Wir planen auch weitere Auswertungen nach vier und fünf Jahren.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Ludwig, beantwortet das die Frage?

Frau Dr. Ludwig: Das muss ich so hinnehmen. Ich würde sagen, es ist unklar.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gut, dann wäre jetzt die Frage, ob noch weitere Fragen offen sind oder gestellt werden sollen. Offene Fragen haben wir, glaube ich, nicht mehr. Konnte alles, was gefragt werden sollte, gefragt werden? – Das scheint der Fall zu sein. Dann darf ich mich dafür erst einmal bedanken, und der pharmazeutische Unternehmer hat zumindest für den heutigen Tag das letzte Wort bei uns. Frau Dumhard, bitte.

Frau Dumhard (Ipsen Pharma): Vielen Dank für die offene Diskussion und das wirklich große Interesse. Das freut uns natürlich sehr. Aus unserer Sicht bleibt entscheidend, für Kinder mit BRAF-Fusion oder BRAF-Umlagerung – das ist der größere Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets – besteht eine relevante Versorgungslücke. Tovorafenib ist für diese Gruppe die erste zielgerichtete zugelassene Therapieoption. Wir haben heute auch diskutiert, für die Kinder ist die Tumorkontrolle entscheidend. Sie hilft, Funktionen zu erhalten und weitere Schäden zu vermeiden. Die Ansprechrquote ist mit 71 Prozent nach RANO-HGG insgesamt als sehr hoch einzustufen, auch im Vergleich zu anderen zielgerichteten Therapien. Tovorafenib schließt damit eine relevante Versorgungslücke bei einer wirklich eng definierten und vulnerablen Patientengruppe. Wir bitten darum, dies bei der abschließenden Bewertung angemessen zu berücksichtigen. Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Dumhard. Herzlichen Dank an Sie alle für die sehr engagierte und ausführliche Diskussion. An alle Sachverständigen, die heute dabei waren, und alle anderen noch einmal ganz herzlichen Dank. Mir bleibt nur, Ihnen noch einen schönen Montag und einen guten Wochenstart zu wünschen. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:56 Uhr