

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tovorafenib (Ojemda)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.05.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	9
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Tovorafenib – Studie FIREFLY-1	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis auf Grundlage der Körperoberfläche für Tabletten.....	30
Tabelle 1-14: Empfohlene Dosis auf Grundlage der Körperoberfläche für die Suspension zum Einnehmen.....	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 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 (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HGG	Hoch-gradiges Gliom (High Grade Glioma)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification)
IDH	Isocitratdehydrogenase
i. d. R.	In der Regel
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LGG	Low Grade Glioma (im Deutschen i. d. R. als niedrig-gradig malignes Gliom oder niedrig-gradiges Gliom bezeichnet)
LS	Least Square

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
logMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution)
MAPK	MAP-Kinase
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
Min	Minimum
NE	Nicht berechenbar (Not Evaluable)
NR	Nicht berichtet (Not Reported)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pLGG	Pediatric Low Grade Glioma (im Deutschen i. d. R. als pädiatrisches niedrig-gradig malignes Gliom oder pädiatrisches niedrig-gradiges Gliom bezeichnet)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PROMIS-CSF7a	PROMIS Cognitive Short Form 7a
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RANO	Response Assessment in Neurology
RAPNO	Response Assessment in Pediatric Neurology
SAS	Safety Analysis Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	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
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ipsen Pharma GmbH
Anschrift:	Einsteinstraße 147 81677 München
GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ipsen Pharma
Anschrift:	70 rue Balard 75015 Paris Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tovorafenib
Handelsname:	Ojemda
ATC-Code:	L01EC04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	49930
Pharmazentralnummer (PZN)	20319471, 20319488, 20319494, 20319525
ICD-10-GM-Code	C71.0, C71.1, C71.2, C71.3, C71.4, C71.5, C71.6, C71.7, C71.8, C71.9
Alpha-ID	I132657, I132872, I132664, I132669, I132675, I132681, I132687, I132699, I132928, I132710, I127454
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.).	20.04.2026	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.)	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Tovorafenib ist zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht erforderlich und eine zVT wird nicht bestimmt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das pädiatrische niedrig-gradig maligne Gliom (pLGG) ist eine seltene Tumorerkrankung. Trotz einer insgesamt günstigen Überlebensprognose mit Raten von etwa 90% nach zehn Jahren ist pLGG mit einer erheblichen Krankheitslast verbunden. Die Symptome der Erkrankung hängen von der Lage des Tumors im Gehirn ab und beinhalten ein breites Spektrum. Sie umfassen Krampfanfälle, Sehbeeinträchtigungen, halbseitige Lähmungen, kognitive und endokrine Dysfunktionen mit Verhaltensauffälligkeiten, Wachstums- und Entwicklungsstörungen bis hin zu schweren neurologischen Funktionsstörungen. In etwa zwei Dritteln (ca. 70%) der Fälle ist eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumors nicht möglich. In diesen Situationen verläuft das pLGG oft chronisch progredient, mit wechselnden Phasen von Stabilität und erneutem Tumorwachstum, was die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen stark einschränkt und eine intensive medizinische Betreuung erforderlich macht.

Diese Dynamik erfordert eine langfristige, vorausschauende Therapieplanung über mehrere Behandlungsphasen mit aufeinanderfolgenden Therapielinien. Aufgrund des chronisch fortschreitenden Verlaufs kommt es bei vielen Patient*innen nach der Erstlinientherapie zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Dies geschieht häufig infolge von Rezidiven, Resistenzen oder unzureichendem Ansprechen. Die wiederholte Anwendung systemischer Therapien mit teilweise erheblichem Toxizitätsprofil kann zu erheblichen Langzeitfolgen führen. Dazu zählen neurokognitive Defizite, zerebrovaskuläre Komplikationen, sekundäre Neoplasien und eine insgesamt eingeschränkte Lebensqualität. Auch die soziale Teilhabe und schulische Entwicklung sind häufig beeinträchtigt.

Vor dem Hintergrund der limitierten Behandlungsoptionen und der Notwendigkeit wiederholter Therapielinien rückt der Einsatz neuer zielgerichteter Therapien zunehmend in den Fokus. Tovorafenib ist ein oral einmal wöchentlich einzunehmender, selektiver Typ-II-Pan-RAF-Inhibitor, der die Blut-Hirn-Schranke überwindet und das zentrale Nervensystem (ZNS) erreicht. Es steht sowohl Patient*innen mit pLGG-Tumoren mit BRAF-V600-Mutationen als auch mit BRAF-Fusionen oder Umlagerungen zur Verfügung. Der Einsatz von Tovorafenib wird vor allem bei Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung erwartet, da bisher zugelassene zielgerichtete Therapien auf BRAF-V600-Mutationen beschränkt sind. Mit Tovorafenib steht somit erstmals eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die den hohen medizinischen Bedarf aufgrund begrenzter therapeutischer Alternativen bei Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem pLGG mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung deckt.

Tovorafenib ist seit dem 20.04.2026 zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt damit der medizinische Nutzen und Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Zusätzlich liegt mit der einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie FIREFLY-1 Evidenz zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tovorafenib als Monotherapie vor. Die Studie bezieht sich auf 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.)“. Die Ergebnisse der Studie FIREFLY-1 sind in Tabelle 1-7 zusammengefasst und werden nachfolgend interpretiert. Wo sich Unterschiede in den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienpopulationen ergeben, wird das Ausmaß des Zusatznutzens – auch unter zusätzlicher Berücksichtigung des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen bei Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung – getrennt für Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation und BRAF-Fusion oder -Umlagerung hergeleitet.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Tovorafenib – Studie FIREFLY-1

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	
Mortalität			
Gesamtüberleben, mediane Zeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI			
Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis (%): 3/69 (4,3) NE [NE, NE]	Patienten mit Ereignis (%): 3/69 (4,3) NE [NE, NE]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
Morbidität			
Tumoransprechen			
Gesamtansprechen, Ansprechrate in % sowie das zugehörige 95%-KI			Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
RAPNO-LGG	40/76 52,63 [40,84; 64,21]	40/76 52,63 [40,84; 64,21]	
RANO-LGG	41/76 53,95 [42,13; 65,45]	41/76 53,95 [42,13; 65,45]	
RANO-HGG	49/69 71,01 [58,84; 81,31]	49/69 71,01 [58,84; 81,31]	
Zeit bis zum Ansprechen, mediane Zeit in Monaten sowie die dazugehörige Spanne			
RAPNO-LGG	40/76 5,37 [Min; Max: 1,61; 17,54]	40/76 5,37 [Min; Max: 1,61; 17,54]	
RANO-LGG	41/76 5,49 [Min; Max: 1,61; 13,90]	41/76 5,49 [Min; Max: 1,61; 13,90]	
RANO-HGG	49/69 5,29 [Min; Max: 2,56; 19,38]	49/69 5,29 [Min; Max: 2,56; 19,38]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	
Klinische Nutzenrate, Ansprechrate in % sowie das zugehörige 95%-KI			
RAPNO-LGG	44/76 57,90 [46,01; 69,14]	44/76 57,90 [46,02; 69,14]	
RANO-LGG	46/76 60,53 [48,65; 71,56]	46/76 60,53 [48,65; 71,56]	
RANO-HGG	53/69 76,81 [65,09; 86,13]	53/69 76,81 [65,09; 86,13]	
Dauer des Ansprechens, mediane Zeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI			
RAPNO-LGG	28/40 17,96 [11,96; 22,77]	40/76 19,35 [13,83; 27,17]	
RANO-LGG	29/41 16,82 [11,96; 19,35]	41/76 18,43 [11,96; 20,44]	
RANO-HGG	26/49 19,71 [13,73; NE]	49/69 21,42 [13,73; 29,47]	
Progressionsfreies Überleben, mediane Zeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI			Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
RAPNO-LGG	61/76 16,6 [8,3; 17,1]	59/76 16,6 [8,3; 19,1]	
RANO-LGG	61/76 14,0 [11,1; 19,1]	65/76 14,0 [11,1; 19,1]	
RANO-HGG	41/69 22,3 [16,5; 25,1]	48/69 22,3 [16,5; 26,7]	
Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende			
Nachhaltiges Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib, Ansprechrate in % sowie das zugehörige 95%-KI			Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
RAPNO-LGG	24/33 72,7 [54,48; 86,70]	27/39 69,2 [52,43; 82,98]	
RANO-LGG	25/33 75,8 [57,74; 88,91]	28/39 71,8 [55,13; 85,00]	
RANO-HGG	28/29 96,6 [82,24; 99,91]	32/34 94,1 [80,32; 99,28]	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie, mediane Ereigniszeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI	3/33 NR [NR; NR]	9/39 NE [NE; NE]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n/N ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b		
Sehschärfe der Patienten, Ereignisrate in %				
Verschlechterung ^c nach Behandlungsende	2/51 3,9	3/51 5,9	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich	
Verbesserung ^d nach Behandlungsende	10/51 19,6	10/51 19,6		
Symptomatik, ΔLS-Mean sowie das zugehörige 95%-KI gegenüber dem Ausgangswert				
PROMIS			Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich	
Kognitive Funktion nach Behandlungsende (PROMIS-CSF7a)	25/76 ^e +5,03 [1,8; 8,3] p = 0,005	- ^f		
Fatigue nach Behandlungsende (PROMIS-Paediatric-49 Profile)	12/76 ^e -0,10 [-19,1; 18,9] p = 0,990	- ^f		
Fatigue nach Behandlungsende (PROMIS-Parent-Proxy- 49 Profile)	24/76 ^e +0,22 [-9,4; 9,8] p = 0,962	- ^f		
PedsQL – Cancer				
Gesamtscore nach Behandlungsende	46/137 ^e +1,49 [-4,0; 7,0] p = 0,583	- ^f		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
PedsQL – Core				
Gesamtscore nach Behandlungsende	46/137 ^e +1,68 [-3,3; 6,7] p = 0,499	- ^f		
Sicherheit				
Gesamtraten von UE ^g , Ansprechrate				
UE	137/137	137/137	Anhaltspunkt für	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	
	100	100	einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	_h	113/137 82,5	
CTCAE Grad =3	88/137 64,2	91/137 66,4	
CTCAE Grad =4	20/137 14,6	17/137 12,4	
CTCAE Grad =5 ⁱ	4/137 2,9	5/137 3,6	
SUE	76/137 55,5	77/137 56,2	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben	15/137 10,9	19/137 13,9	
a: Patient*innen mit Event/Patient*innen im Analyseset b: Die Angabe erfolgt nur, sofern sinnvoll interpretierbar c: Zunahme um ≥0,2 logMAR d: Abnahme um ≥0,2 logMAR e: Gezeigt sind Rücklaufquoten zum Behandlungsende (im Rahmen der End-of-Treatment-Visite, im Median 24 Monate nach Therapiebeginn); die patientenberichteten Fragebögen basieren auf beiden Studienarmen 1 und 2 der FIREFLY-1, PROMIS-Daten beziehen sich dabei nur auf den Anteil englischsprachiger Patient*innen f: Der 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) liefert keine Informationen zur patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität g: Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Sicherheit ausschließlich die Gesamtraten herangezogen. Ergebnisse zu den weiteren Sicherheitsanalysen sind dem Modul4A Abschnitt 4.3.2.3.3.8 zu entnehmen h: Der EU-Dossier-Datenschnitt (10.05.2024) liefert ausschließlich Informationen zu den einzelnen CTCAE Graden i: Die Diskrepanz zwischen den Events des Gesamtüberlebens und UE mit CTCAE Grad =5 rührt daher, dass das Gesamtüberleben auf der ITT von Studienarm 1 der FIREFLY-1 analysiert wurde, während für die UE das SAS der Studienarme 1 und 2 der FIREFLY-1 herangezogen wird. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGG: Hoch-gradiges Gliom; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedrig-gradiges Gliom; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; LS: Least Square; NE: Nicht berechenbar; NR: Nicht berichtet; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PROMIS-CSF7a: PROMIS Cognitive Short Form 7a; RAPNO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Mortalität

Gesamtüberleben

Unter der Behandlung mit Tovorafenib zeigte sich eine überwiegend günstige Prognose bei schwer erkrankten, vorbehandelten Patient*innen mit pLGG. Zum Zeitpunkt des EU-Dossier-Datenschnitts (10.05.2024) waren 3 Patient*innen (4,3%) im betrachteten Studienarm 1 verstorben. Dabei bestätigten die Prüffärzt*innen einen kausalen Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung oder daraus resultierenden Komplikationen, jedoch keinen Zusammenhang mit der Tovorafenib-Behandlung. Im folgenden Jahr (3-Jahres-Datenschnitt [06.06.2025]) trat im betrachteten Studienarm 1 kein weiterer Todesfall auf. Da pLGG insbesondere im rezidierten oder refraktären Stadium meist chronisch progredient verläuft, wären für belastbare Aussagen zum Einfluss von Tovorafenib auf das Gesamtüberleben sehr lange Beobachtungszeiträume erforderlich.

In der Gesamtschau belegen die bisherigen Daten eine überwiegend günstige Prognose unter der Behandlung mit Tovorafenib bei einer schwer erkrankten, vorbehandelten Patient*innengruppe mit pLGG. Dies unterstreicht den medizinischen Nutzen der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Tovorafenib. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung ist der Zusatznutzen aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen mindestens beträchtlich.

Morbidität

Tumoransprechen

Die Behandlung mit Tovorafenib führte bei systemisch vorbehandelten Patient*innen mit pLGG zu einem schnellen, guten und nachhaltigen Ansprechen. Bei der Beurteilung des primären Endpunkts Gesamtansprechen durch das zentrale unabhängige Review-Komitee kamen standardisierte Kriterien zur Anwendung: RAPNO (Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology) für pädiatrische und RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) für niedrig- bzw. hochgradige Gliome. Die Skalen berücksichtigen neben der Bildgebung auch den aktuellen neurologischen Zustand (verbessert/stabil/verschlechtert) und den Kortikosteroidverbrauch und stellen eine etablierte und validierte Erhebungsmethode im deutschen Versorgungskontext dar. Je nach Beurteilungskriterium erreichten zum Zeitpunkt des EU-Dossier-Datenschnitts (10.05.2024) 40 von 76 (RAPNO-LGG), 41 von 76 (RANO-LGG) und 49 von 69 (RANO-HGG) Patient*innen ein objektives Ansprechen. Dies entspricht Ansprechraten von 52,63% (RAPNO-LGG), 53,95% (RANO-LGG) sowie 71,01% (RANO-HGG). Das gezeigte objektive Ansprechen und die entsprechenden Ansprechraten bestätigten sich im 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025).

Das Ansprechen zeigte sich unabhängig von der Art der BRAF-Veränderung und war auch bei Patient*innen mit Vorbehandlung im MAPK-Signalweg nachweisbar. Hervorzuheben ist das Ansprechen bei Patient*innen mit der BRAF-Fusion oder -Umlagerungen, für die es bisher keine zielgerichteten Therapien gab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weitere Parameter wie die Zeit bis zum Ansprechen, die klinische Nutzenrate und die Dauer des Ansprechens bestätigten zu beiden Auswertungszeitpunkten die Konsistenz und Nachhaltigkeit der Wirkung, wobei im 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) sogar eine Verlängerung der medianen Dauer des Ansprechens gegenüber des EU-Dossier-Datenschnitts (10.05.2024) beobachtet werden konnte Tabelle 1-7.

Gerade bei pLGG und der meist sensiblen Lage des Tumors im Gehirn, ist die effektive Tumorkontrolle von hoher klinischer Relevanz. Eine Tumerverkleinerung kann unmittelbar zur Reduktion der Krankheitslast beitragen, indem sie Symptome lindert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Darüber hinaus kann sie den Einsatz weiterer belastender Therapien hinauszögern oder vermeiden, die mit erheblichen Toxizitäten und potenziell irreversiblen zentralnervösen Folgeschäden verbunden sind. Dies ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen von zentraler Bedeutung, da sie sich noch in der Entwicklung befinden.

Die in der Studie FIREFLY-1 beobachtete effiziente und langfristige Reduktion der Tumormasse unterstreicht somit einen klinisch überzeugenden therapierelevanten Nutzen von Tovorafenib bei Patient*innen mit pLGG und BRAF-Fusion, -Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation. Darüber hinaus belegt die über bis zu 3 Jahre hinweg dokumentierte Dauer des Ansprechens die Nachhaltigkeit der erzielten Tumorkontrolle.

Für den Endpunkt Tumoransprechen ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Tovorafenib. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung ist der Zusatznutzen aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen mindestens beträchtlich.

Progressionsfreies Überleben

Das in der Studie FIREFLY-1 beobachtete progressionsfreie Überleben unter Tovorafenib zeigt ein vielversprechendes Maß an Tumorkontrolle bei Patient*innen mit pLGG. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug zum Zeitpunkt des EU-Dossier-Datenschnitts (10.05.2024) 16,6 Monate ([95%-KI]: [8,3; 17,1]) nach RAPNO-LGG, 14,0 Monate ([95%-KI]: [11,1; 19,1]) nach RANO-LGG und 22,3 Monate ([95%-KI]: [16,5; 25,1]) nach RANO-HGG. Der 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) bestätigt die Ergebnisse.

Im klinischen Alltag gilt das progressionsfreie Überleben als zentrales Kriterium zur Bewertung des Therapieerfolgs. Dabei ist nicht nur die Reduktion, sondern auch die Stabilisierung der Tumormasse von Bedeutung, da bereits geringe Volumenzunahmen im sensiblen zentralen Nervensystem zu erheblichen psychischen, kognitiven und neurologischen Beeinträchtigungen führen können. Das progressionsfreie Überleben dient somit als Indikator für den Erhalt zentralnervöser Funktionen.

Die unter Tovorafenib erreichten Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine wirksame und langfristige Tumorkontrolle möglich ist, durch die der Einsatz nachfolgender, häufig mit erheblichen Toxizitäten verbundener Therapien hinausgezögert oder sogar vermieden werden kann, besonders für Kinder und Jugendliche mit pLGG ein relevanter Vorteil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Tovorafenib. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung ist der Zusatznutzen aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen mindestens beträchtlich.

Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende

Zur Einschätzung der langfristigen Tumorkontrolle nach Behandlungsende wurden 2 Aspekte betrachtet: das nachhaltige Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib sowie die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie. Die Raten des nachhaltigen Ansprechens wurden anhand der Kriterien RAPNO-LGG, RANO-LGG und RANO-HGG bestimmt. Der Anteil von Patient*innen mit anhaltendem Ansprechen nach Therapieende lag zum Zeitpunkt des EU-Dossier-Datenschnitts (10.05.2024) bei 72,7% ([95%-KI]: [54,48; 86,70]) nach RAPNO-LGG, 75,8% ([95%-KI]: [57,74; 88,91]) nach RANO-LGG und 96,6% ([95%-KI]: [82,24; 99,91]) nach RANO-HGG. Für den 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) lagen die Raten in einem vergleichbaren Rahmen. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie war zu beiden Auswertungszeitpunkten noch nicht erreicht. Lediglich bei 3 der insgesamt 33 (EU-Dossier-Datenschnitt [10.05.2024]) bzw. 9 der insgesamt 39 (3-Jahres-Datenschnitt [06.06.2025]) für die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie betrachteten Patient*innen wurden weitere Therapien eingeleitet.

Diese Ergebnisse sind besonders relevant vor dem Hintergrund der begrenzten Behandlungsoptionen für Patient*innen mit progredientem pLGG, vor allem für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung. Insbesondere unspezifische Chemotherapien und Strahlentherapie sind mit erheblichen Toxizitäten verbunden. Zudem ist Strahlentherapie nur für ältere Kinder zugelassen und wird in der aktuellen Leitlinie nicht empfohlen. Angesichts des chronisch fortschreitenden Verlaufs des refraktären pLGG und der insgesamt günstigen Überlebensprognose liegt der therapeutische Fokus auf der Vermeidung kumulativer therapiebedingter Toxizitäten und der Verlängerung der Phasen ohne Rezidiv.

Die in der Studie FIREFLY-1 gesammelten Daten weisen darauf hin, dass Tovorafenib nicht nur während der aktiven Behandlungsphase wirksam ist, sondern auch eine darüber hinausreichende, langfristige Tumorkontrolle ermöglicht. Dies unterstreicht das Potenzial von Tovorafenib, einen nachhaltigen klinischen Nutzen zu erzielen und die Belastung durch Folgebehandlungen zu reduzieren.

Für den Endpunkt langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Tovorafenib. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung ist der Zusatznutzen aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen mindestens beträchtlich.

Sehschärfe

Der Erhalt und die Verbesserung der Sehschärfe sind bei der Behandlung von pLGG von zentraler Bedeutung, da sie eng mit Alltagsfähigkeit, schulischer Teilhabe und langfristiger neurokognitiver Entwicklung verknüpft sind.

In der Studie FIREFLY-1 wurde die Veränderung der Sehschärfe mittels validierter logMAR-Charts erfasst, wobei eine Abnahme oder Zunahme von $\geq 0,2$ der logMAR-Werte als klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung der Sehschärfe gewertet wurde. Nach dem Datenschnitt von 24 Monaten (EU-Dossier-Datenschnitt [10.05.2024]) bzw. 36 Monaten (3-Jahres-Datenschnitt [06.06.2025]) lagen für 51 Patient*innen auswertbare Daten vor. Dabei zeigte sich zu beiden Auswertungszeitpunkten bei 10 Patient*innen (19,6%) eine Verbesserung der Sehschärfe gegenüber dem Ausgangswert, während lediglich bei 2 Patient*innen (3,9%) nach 24 Monaten bzw. bei 3 Patient*innen (5,9%) nach 36 Monaten eine Verschlechterung beobachtet wurde.

Im Vergleich dazu kam es unter bislang verfügbaren Therapieoptionen bei 45% der Patient*innen mit pLGG zu einer Verschlechterung der Sehschärfe. Eine solche Entwicklung kann die Einleitung weiterer belastender Therapien erforderlich machen, die mit erheblichen Toxizitäten einhergehen. Vor diesem Hintergrund stellt die unter Tovorafenib beobachtete nachhaltige Stabilisierung oder Verbesserung der Sehschärfe bei nahezu allen Patient*innen einen erheblichen Therapieerfolg dar. Die Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von Tovorafenib, nicht nur das Tumorstadium zu kontrollieren, sondern auch funktionelle Fähigkeiten mit hoher Relevanz für die Lebensqualität langfristig zu erhalten oder zu verbessern.

Für den Endpunkt Sehschärfe ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Tovorafenib. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung ist der Zusatznutzen aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen mindestens beträchtlich.

Symptomatik

Symptome wie Fatigue und kognitive Einschränkungen zählen zu den häufigsten funktionellen Beeinträchtigungen bei pLGG und wirken sich unmittelbar auf schulische Leistungsfähigkeit, Alltagsaktivitäten und psychosoziale Entwicklung der betroffenen Patienten*innen aus. Die gezielte Kontrolle dieser Symptome stellt daher ein zentrales therapeutisches Ziel dar, um die Belastung im Alltag zu reduzieren und die langfristige Teilhabe zu sichern, vor allem für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mit dem größten ungedeckten medizinischen Bedarf.

Die in der Studie FIREFLY-1 erhobenen patientenberichteten Ergebnisse zeigen, dass unter der Behandlung mit Tovorafenib eine Stabilisierung der Symptomatik mit gezielten Verbesserungen in zentralen Funktionsbereichen erreicht werden konnte. In der Domäne Fatigue bzw. Müdigkeit des Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pediatric-49 Profile bzw. Parent-Proxy-49 Profile zeigte sich zwischen Studienbeginn und Behandlungsende kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei der kognitiven Funktion hingegen, erfasst mittels PROMIS Cognitive Short Form 7a (PROMIS-CSF7a), wurde eine statistisch signifikante Verbesserung um durchschnittlich 5,0 Punkte ([95 %-KI]: [1,8; 8,3]; $p = 0,005$) gegenüber dem Ausgangswert beobachtet (mittlerer T-Score zum Behandlungsende: $50,4 \pm 8,6$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch die über das Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) – Cancer erfasste Krankheitslast zeigte mit einem mittleren Gesamtscore von $79,4 \pm 16,9$ Punkten nach Behandlungsende eine numerische Verbesserung von +1,5 Punkten gegenüber dem Ausgangswert ([95 %-KI]; p-Wert [-4,0; 7,0]; $p = 0,583$). Über den Studienverlauf hinweg wurden zudem in einzelnen Dimensionen des PedsQL – Cancer statistisch signifikante Vorteile in einzelnen Zyklen festgestellt.

Patient*innen mit LGG weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung im Schnitt eine verringerte kognitive Funktion auf und leiden häufiger an Fatigue und Sorgen, weshalb die Therapie auf den Funktionserhalt oder die Verbesserung der kognitiven Funktionen in den Fokus rückt. Bereits der Erhalt der kognitiven Funktion ist bei der pLGG ein wichtiges Therapieziel. Die in der FIREFLY-1 dokumentierte Stabilisierung bzw. Verbesserung der Symptomatik anhand validierter patientenberichteter Instrumente stellt somit einen relevanten und bedeutsamen Therapieerfolg dar.

Für Symptomatik basierend auf PROMIS und PedsQL – Cancer ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Tovorafenib. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung ist der Zusatznutzen aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen mindestens beträchtlich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein zentraler Indikator für den funktionellen Therapieerfolg bei pLGG und gewinnt insbesondere im Kontext einer chronisch verlaufenden Erkrankung mit hoher Morbiditätslast zunehmend an Bedeutung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie FIREFLY-1 anhand des Fragebogens PedsQL – Core erfasst. Der mittlere Gesamtscore nach Behandlungsende lag bei $73,9 \pm 20,4$ Punkten und zeigte eine numerische Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwertdifferenz: +1,68 Punkte; [95%-KI]; p-Wert: [-3,3; 6,7]; $p = 0,499$). Über den Studienverlauf hinweg wurden in einzelnen Dimensionen des PedsQL – Core zudem statistisch signifikante Vorteile in einzelnen Zyklen beobachtet.

Patient*innen mit pLGG weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität auf. Der Erhalt oder die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist daher ein zentrales Ziel in der Versorgung dieser Patient*innengruppe. Dazu zählt insbesondere der Schutz zentralnervöser Funktionen sowie die langfristige Sicherung der Teilhabe am alltäglichen Leben. Vor dem Hintergrund des chronisch fortschreitenden Verlaufs von pLGG ist der in der Studie FIREFLY-1 gezeigte langfristige Erhalt der Lebensqualität unter aktiver Behandlung mit Tovorafenib von besonderer Relevanz für die Patient*innen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem patientenberichteten Fragebogen PedsQL – Core ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Tovorafenib. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ist der Zusatznutzen aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen mindestens beträchtlich.

Sicherheit

Die Behandlung mit Tovorafenib zeigte in der Studie FIREFLY-1 insgesamt ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil, das den Anforderungen an eine langfristige Therapie von pLGG gerecht wird. Die beobachteten UE wurden überwiegend als leicht bis moderat eingestuft. Am häufigsten traten auf PT-Level Veränderungen der Haarfarbe (77,4%), erhöhte Kreatinkinasewerte (62,0%), Fatigue sowie Anämie (jeweils 60,6%) auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse (UE) mit einem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad = 3 wurden zum Zeitpunkt des EU-Dossier-Datenschnitts (10.05.2024) bei 88 von 137 in die Bewertung eingeschlossenen Patient*innen dokumentiert (prozentualer Anteil: 64,2%), wobei Wachstumsverzögerungen (prozentualer Anteil: 32,1%), Anämie (prozentualer Anteil: 12,4%) und makulopapulöser Ausschlag (prozentualer Anteil: 8,0%) am häufigsten auftraten. CTCAE-Grad-4-Ereignisse traten bei 20 Patient*innen auf (prozentualer Anteil: 14,6%), am häufigsten in Form erhöhter Kreatinkinasewerte (prozentualer Anteil: 5,1%). Bei 4 Patient*innen wurde ein UE mit CTCAE Grad = 5 (prozentualer Anteil: 2,9%) (3-Jahres-Datenschnitt [06.06.2025]: 5 Patient*innen, prozentualer Anteil: 3,6%) dokumentiert, alle Ereignisse wurden von den Prüfarzt*innen als Folge des Fortschreitens der Grunderkrankung oder daraus resultierender Komplikationen eingestuft. SUE wurden bei 55,5% der Patient*innen beobachtet, wobei die Häufigkeiten auf PT-Level im einstelligen Prozentbereich lagen. Bei knapp 11% der Patient*innen führte ein UE zum Abbruch der Studienmedikation. Für den 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) lassen sich ähnliche Anteile beobachten.

Vor dem Hintergrund, dass für den Großteil der Patient*innen im Anwendungsgebiet bislang nur unspezifische Therapien mit teils erheblicher Toxizität und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen zur Verfügung stehen, vor allem für die Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung, sind diese Ergebnisse besonders relevant. Die unter Tovorafenib beobachteten Häufigkeiten von UE, schweren UE und SUE entsprechen weitgehend dem erwartbaren Sicherheitsprofil zielgerichteter Therapien bei fortgeschrittener Grunderkrankung. Insgesamt lassen die berichteten Ereignisraten auf eine gut verträgliche und handhabbare Therapie schließen, die insbesondere im Hinblick auf eine langfristige Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit pLGG von hoher Bedeutung ist.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Sicherheit von Tovorafenib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung ist der Zusatznutzen aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen mindestens beträchtlich.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tovorafenib 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.)“ handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit insgesamt guter Überlebensprognose. Dennoch ist sie mit einer erheblichen Morbidität verbunden. Je nach Tumorlokalisation treten häufig Krampfanfälle, Sehbeeinträchtigungen sowie Wachstums- und Entwicklungsstörungen auf, welche die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen deutlich einschränken.

Bislang standen zur Behandlung in diesem Anwendungsgebiet überwiegend unspezifische Therapien mit hohem Toxizitätsprofil zur Verfügung. Nur für wenige ausgewählte Patient*innen war eine zielgerichtete Therapieoption verfügbar. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung existierte keine zielgerichtete Therapieoption. Mit Tovorafenib steht nun erstmals eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die für eine breite Patient*innengruppe mit pLGG geeignet ist, sich durch gute Wirksamkeit und kontrollierbare Verträglichkeit auszeichnet und somit vor allem den hohen medizinischen Bedarf bei Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung deckt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die durch die Europäische Kommission (EC) erteilte Zulassung von Tovorafenib als Monotherapie zur 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.)“ belegt, dass die pivotale Studie FIREFLY-1 die regulatorischen Anforderungen in dieser Indikation erfüllt. Das einarmige Studiendesign wurde als angemessen bewertet, um den medizinischen Nutzen und potenziellen Zusatznutzen von Tovorafenib zu beurteilen, unter anderem auch aufgrund des bisher hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen.

Die Ergebnisse der Studie FIREFLY-1 zeigten in allen relevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, konsistent positive Effekte. Insbesondere bei den Morbiditätsendpunkten wie Tumoransprechen, progressionsfreies Überleben, langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende, Sehschärfe und Symptomatik wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg (inklusive des 3-Jahres-Datenschnitts) eine substanzielle Verzögerung des Krankheitsfortschritts unter Tovorafenib dokumentiert. Dies ermöglicht eine Vermeidung oder Verzögerung nachfolgender, toxischer Therapien. Gleichzeitig wurde unter Tovorafenib ein Erhalt und teils eine Verbesserung zentralnervöser Funktionen beobachtet, was die langfristige Teilhabe am täglichen Leben und regulären Schul- bzw. Arbeitsalltag ermöglicht.

Darüber hinaus blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität trotz aktiver Therapie erhalten. In einzelnen Zyklen konnten sogar statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert nachgewiesen werden. Das Sicherheitsprofil von Tovorafenib entsprach weitgehend den bekannten und erwartbaren Ereignisraten zielgerichteter Therapien bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Schwere therapiebedingte Toxizitäten, wie sie unter unspezifischen zytotoxischen Therapien häufig auftreten mit potenziell irreversiblen Folgen, wurden unter Tovorafenib deutlich seltener beobachtet. Dies spricht für eine gute Verträglichkeit und ein handhabbares Sicherheitsprofil im Rahmen einer langfristigen Anwendung.

Ein zusätzlicher Vorteil ergibt sich aus der kindgerechten Darreichungsform: Die orale, einmal wöchentliche Gabe von Tovorafenib stellt im Vergleich zu intravenösen Chemotherapien eine erhebliche Erleichterung für Patient*innen und ihre Familien dar. Sie reduziert die Belastung durch häufige Krankenhausbesuche, Organisationskonflikte im Alltag der Kinder und betreuenden Personen eine mögliche Stigmatisierung der Kinder im schulischen Umfeld. Auch werden vermieden infusionsbedingte Ängste, Schmerzen und Komplikationen vermieden.

Die in der Studie FIREFLY-1 in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit gezeigten positiven Effekte von Tovorafenib entsprechen einem bedeutsamen medizinischen Nutzen, der jedoch auf Basis des einarmigen Studiendesigns und der daraus resultierenden überwiegend deskriptiven Darstellung der Ergebnisse nicht formal als Zusatznutzen quantifiziert werden kann.

Fazit

Unter zusätzlicher Berücksichtigung des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der insgesamt verfügbaren Evidenz im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen pLGG, in dem neue zielgerichtete Therapieoptionen dringend erforderlich sind, **zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Tovorafenib**. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung ist der Zusatznutzen mindestens beträchtlich.

Zusammenfassend steht mit Tovorafenib nun eine breit einsetzbare zielgerichtete Therapie für Patient*innen mit pLGG mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind, zur Verfügung. Vor allem Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung werden von dieser neuen Therapie profitieren. Tovorafenib überzeugt durch ein günstiges und Wirksamkeits- und handhabbare Sicherheitsprofil, eine kindgerechte, einmal wöchentliche orale Anwendung sowie eine nachgewiesene Verbesserung oder Stabilisierung zentraler klinischer Parameter. Besonders hervorzuheben sind die langfristige Tumorkontrolle und die substanzielle Verzögerung des Krankheitsprogresses, wodurch nachfolgende potenziell toxische Therapieoptionen vermieden oder hinausgezögert werden können.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gliome sind seltene, langsam wachsende und sich ausbreitende Hirn- und Rückenmarkstumore. Die Entwicklung des pLGG wird maßgeblich durch genetische Veränderungen bestimmt, wobei insbesondere BRAF-Alterationen mit einem Anteil von etwa 52% eine zentrale Rolle spielen. Die Prognose für das pLGG ist im Allgemeinen günstig, mit einer Gesamtüberlebensrate von etwa 90% nach zehn Jahren. Bei Patient*innen mit BRAF-Alterationen ist das Langzeitüberleben allerdings im Vergleich zur Gesamtpopulation mit pLGG nochmals reduziert, was auf ein erhöhtes Risiko für Krankheitsprogression und Rezidive hinweist und den bestehenden medizinischen Bedarf in diesen molekularen Subgruppen verdeutlicht.

Trotz dieser hohen Überlebensraten ist das pLGG mit einer erheblichen klinischen Krankheitslast verbunden. Die Symptome variieren je nach Tumorlokalisation und umfassen unter anderem Krampfanfälle, Sehbeeinträchtigungen, halbseitige Lähmungen, kognitive und

endokrine Dysfunktionen sowie Verhaltensauffälligkeiten. Der Krankheitsverlauf ist oft chronisch progredient, mit wechselnden Phasen von Stabilität und erneutem Tumorwachstum. Diese Dynamik erfordert eine langfristige, vorausschauende Therapieplanung über mehrere Behandlungsphasen hinweg.

Selbst bei systemischer Erstlinientherapie kommt es bei vielen Patient*innen zu einem Fortschreiten der Erkrankung, häufig infolge von Resistenzen oder unzureichendem Ansprechen. Die wiederholte Anwendung unspezifischer Therapien mit hohem Toxizitätsprofil kann zu erheblichen Langzeitfolgen führen, darunter neurokognitive Defizite, zerebrovaskuläre Komplikationen, sekundäre Neoplasien und eine insgesamt eingeschränkte Lebensqualität. Auch soziale Teilhabe und schulische Entwicklung sind häufig beeinträchtigt.

Die Patient*innen im Anwendungsgebiet von Tovorafenib („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.)“) befinden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium des pLGG in der systemischen Zweit- und Folgelinie. Der Therapieansatz ist nicht kurativ. Bei diesen Patient*innen ergeben sich aufgrund der bestehenden Tumorbiologie, des unterschiedlichen medizinischen Bedarfs sowie der Versorgungsrealität im deutschen Gesundheitssystem zwei unterscheidbare Patientenpopulationen:

- Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind
- Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Der Therapiestandard zur Behandlung des pLGG ist die kurative, vollständige Resektion des Tumors. In der klinischen Praxis ist dies jedoch nur bei einem Teil der Patient*innen möglich: Etwa 70% der pLGG-Fälle sind nicht oder nur teilweise operabel. In diesen Fällen ist ein kurativer Ansatz nicht realisierbar, sodass systemische Therapien, wie zielgerichtete Therapien oder Chemotherapie, sowie gegebenenfalls Strahlentherapie (altersabhängig limitiert) erforderlich werden.

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Zweit- und Folgelinien existieren keine spezifischen Therapieempfehlungen. Allgemein akzeptiert sind auch hier zielgerichtete Therapien, Chemo- und Strahlentherapie oder eine (erneute) Operation. Die zielgerichtete

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie aus Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist zwar sehr wirksam und die Therapie der ersten Wahl, allerdings ist sie auf den Mutationstyp BRAF-V600 beschränkt und kann daher nur bei einem kleinen Teil der Patient*innen eingesetzt werden. Insbesondere für Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung, der häufigsten BRAF-assoziierten Alteration, stand bislang keine zugelassene zielgerichtete Therapie zur Verfügung.

Breiter einsetzbare Chemotherapien mit unspezifischer antineoplastischer Wirkung sind zwar verfügbar, gehen jedoch mit erheblichen, teils kumulativen Toxizitäten einher. Akut- und Spätfolgen umfassen unter anderem Neutropenie, Anämie, Haarausfall und Erbrechen. Darüber hinaus können Jahre nach der Behandlung dauerhafte Nebenwirkungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinsuffizienz oder Fruchtbarkeitsstörungen auftreten. Besonders belastend ist zudem der häufig notwendige Einsatz eines dauerhaften Zugangs, der insbesondere bei jüngeren Kindern unter 8 Jahren eine zusätzliche physische und psychische Belastung darstellt.

Die Strahlentherapie hat seit Einführung der Chemotherapie an Bedeutung verloren. Aufgrund des hohen Risikos therapiebedingter Morbidität wird sie insbesondere bei jüngeren Kindern (unter etwa 8 Jahren) nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt.

Vor diesem Hintergrund besteht ein hoher medizinischer Bedarf an Therapien, die eine effektive Tumorkontrolle bei gleichzeitig guter Verträglichkeit ermöglichen, vor allem aufgrund mangelnder Therapiealternativen für Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung. Tovorafenib (Ojemda) ist zugelassen 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.)“. Der Wirkstoff ist ein oral einzunehmender, potenter, selektiver Typ-II-Pan-RAF-Inhibitor, der die Blut-Hirn-Schranke überwindet und sowohl RAF-Monomere als auch -Dimere hemmt.

Besonders hervorzuheben ist, dass durch Tovorafenib nun auch Patient*innen mit pLGG mit BRAF-Fusionen oder Umlagerungen zielgerichtet behandelt werden können. Bisherige zielgerichtete Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkten sich ausschließlich auf Patient*innen mit BRAF-V600E-Mutationen und sind aufgrund der paradoxen MAPK-Aktivierung nur in Kombination mit einem MEK-Inhibitor zugelassen.

In der pivotalen Studie FIREFLY-1 zeigten Patient*innen unter Tovorafenib gute Ansprechraten und eine effektive Tumorkontrolle, verbunden mit dem Erhalt und teils sogar einer Verbesserung zentralnervöser Funktionen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb trotz aktiver Behandlung langfristig erhalten. Das beobachtete Sicherheitsprofil entsprach den Erwartungen für zielgerichtete Therapien bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen.

Damit steht mit Tovorafenib nun erstmals eine, zielgerichtete Therapie für „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.)“ zur Verfügung, von der vor allem – aufgrund bisher fehlender therapeutischer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alternativen – Patient*innen mit BRAF-Fusionen oder Umlagerungen profitieren werden. Tovorafenib überzeugt nicht nur durch sein breites molekulares Wirkspektrum, sondern auch durch ein günstiges Wirksamkeits- und handhabbares Sicherheitsprofil sowie eine kindgerechte, einmal wöchentliche orale Anwendung, die den Alltag der betroffenen Familien spürbar entlastet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.)	6-156
	davon	
	Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind	4-105
	Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind	2-51
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tovorafenib	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.)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	6-156
	davon Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen	4-105
	Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	2-51
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten auf GKV-relevanter-Ebene pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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.)	239.561,93€ - 479.123,86€ (318.926,55€ ^b)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Jahrestherapiekosten für einen angenommenen „Standardpatienten“ mit einer KOF von 1,11m2 (mediane KOF aus der FIREFLY-1); angenommene Dosierung von 400mg pro Woche als Filmtablette BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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.)	Nicht zutreffend	Gesamte Population	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung mit Tovorafenib sollte von einem qualifizierten Arzt, der Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen hat, begonnen und überwacht werden.

Patientenauswahl

Vor der Einnahme von Tovorafenib muss bei Patienten eine BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation durch ein CE-gekennzeichnetes *in vitro*-Diagnostikum (IVD, Medizinprodukt) mit der entsprechenden Zweckbestimmung bestätigt worden sein. Sollte ein IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar sein, muss der Nachweis einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation durch einen alternativen validierten Test erbracht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Tovorafenib ist 380 mg/m² einmal wöchentlich auf Grundlage der Körperoberfläche (KOF). Die maximal empfohlene Dosis ist 600 mg einmal wöchentlich (siehe Tabelle 1-13 und Tabelle 1-14).

Ojemda kann als schnell freisetzende Tablette (siehe Tabelle 1-13) oder als Suspension zum Einnehmen (siehe Tabelle 1-14) angewendet werden.

Eine empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,3 m² wurde nicht bestimmt.

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis auf Grundlage der Körperoberfläche für Tabletten

Körperoberfläche	Empfohlene Dosis (einmal wöchentlich)
0,30–0,89 m ²	siehe Tabelle 1-14
0,90–1,12 m ²	400 mg
1,13–1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Empfohlene Dosis auf Grundlage der Körperoberfläche für die Suspension zum Einnehmen

Körperoberfläche	Dosierungsvolumen*	Empfohlene Dosis (einmal wöchentlich)
0,30 – 0,35 m ²	5 ml	125 mg
0,36 – 0,42 m ²	6 ml	150 mg
0,43 – 0,48 m ²	7 ml	175 mg
0,49 – 0,54 m ²	8 ml	200 mg
0,55 – 0,63 m ²	9 ml	225 mg
0,64 – 0,77 m ²	11 ml	275 mg
0,78 – 0,83 m ²	12 ml	300 mg
0,84 – 0,89 m ²	14 ml	350 mg
0,90 – 1,05 m ²	15 ml	375 mg
1,06 – 1,25 m ²	18 ml	450 mg
1,26 – 1,39 m ²	21 ml	525 mg
≥ 1,40 m ²	24 ml	600 mg
*Die maximale Dosis pro Flasche beträgt 300 mg (12 ml).		

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Tovorafenib sollte einmal wöchentlich fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet, kein klinischer Nutzen mehr besteht oder eine nicht tolerierbare Toxizität auftritt.

Ausgelassene oder verspätete Dosen

Wenn eine Dosis um 3 Tage oder weniger versäumt wurde, sollte die versäumte Dosis so bald wie möglich eingenommen und die nächste Dosis am regulär geplanten Tag eingenommen werden.

Wenn eine Dosis um mehr als 3 Tage versäumt wurde, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis am regulär geplanten Tag eingenommen werden.

Zwischen den Dosen sollte ein Mindestabstand von 4 Tagen liegen.

Erbrechen

Wenn unmittelbar nach der Einnahme einer Dosis Erbrechen auftritt, sollte die Einnahme der Dosis wiederholt werden.

Dosisanpassungen

Zur Kontrolle von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung der Behandlung oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht abnormen Leberfunktionstests (definiert als Bilirubin $\leq$ Obergrenze des Normbereichs [*upper limit of normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] $>$ ULN oder Bilirubin $>$ 1- bis 1,5-fache ULN und jeglicher AST-Wert) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Tovorafenib wurde nicht bei Patienten mit moderat abnormen Leberfunktionstests (definiert als Bilirubin $>$ 1,5- bis 3-fache ULN und jeglicher AST-Wert) oder stark abnormen Leberfunktionstests (definiert als Bilirubin $>$ 3-fache ULN und jeglicher AST-Wert) untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten mit moderat oder stark abnormen Leberfunktionstests sollten sorgfältig überwacht werden, falls sie mit Tovorafenib behandelt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ berechnet nach der Schwartz-Gleichung oder der MDRD-Gleichung) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Tovorafenib wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die pädiatrische klinische Erfahrung von Tovorafenib ist begrenzt, vor allem im Altersbereich von 6 Monaten bis 2 Jahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tovorafenib bei Kindern unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ojemda ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut, zerschnitten oder zerkleinert werden.

Ojemda kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) und sollte einmal wöchentlich zu einer festgelegten Zeit eingenommen werden.

Ojemda sollte pädiatrischen Patienten unter Aufsicht von Erwachsenen gegeben werden.

Die Filmtabletten und das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind gegeneinander austauschbar (siehe Fachinformation zu Tovorafenib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen). Bei Patienten, die nicht schlucken können oder deren KOF weniger als $0,9 \text{ m}^2$ beträgt, sollte die Suspension zum Einnehmen gegeben werden (siehe Fachinformation zu Tovorafenib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).