

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tovorafenib (Ojemda)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Der MAPK-Signalweg über RAF-Kinasen.....	9
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog A
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B
CRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog C
EC	Europäische Kommission
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ERK	Extrazelluläre signalregulierte Kinase (Extracellular Signal-Regulated Kinase)
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.
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
GF	Wachstumsfaktor (Growth Factor)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GRB2	Growth factor receptor-bound protein 2
GTP	Guanosintriphosphat
i. d. R.	In der Regel
MAPK	MAP-Kinase
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
MEKi	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase-Inhibitor
Mg	Milligramm
mL	Milliliter

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
P	Phosphor
pLGG	Pediatric Low Grade Glioma (im Deutschen i. d. R. als pädiatrisches niedrig-gradig malignes Gliom oder pädiatrisches niedrig-gradiges Gliom bezeichnet)
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAFi	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Inhibitor
RAS	Rat Sarcoma
RASi	Rat Sarcoma-Inhibitor
RTK	Tyrosin-Kinase-Rezeptor (Receptor Tyrosin Kinase)
SOS	Son of sevenless
TF	Transkriptionsfaktor
u. a.	Unter anderem
v. a.	Vor allem
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tovorafenib
Handelsname:	Ojemda
ATC-Code:	L01EC04
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
20319525	EU/1/26/2025/004	25 mg/mL	1 Glasflasche Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen – ergibt 12 ml Suspension nach Rekonstitution
20319471	EU/1/26/2025/001	100 mg	16 Filmtabletten
20319488	EU/1/26/2025/002	100 mg	20 Filmtabletten
20319494	EU/1/26/2025/003	100 mg	24 Filmtabletten
mg: Milligramm; mL: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tovorafenib¹ ist ein oral einzunehmender, potenter, selektiver, Typ-II-Pan-RAF-Inhibitor, der über die Blut-Hirn-Schranke das zentrale Nervensystem (ZNS) erreicht und RAF-Monomere und -Dimere hemmt, welche eine zentrale Rolle im MAPK-Signalweg spielen.

Nachfolgend wird der MAPK-Signalweg vorgestellt sowie relevante Mutationen in der RAF-Kinase BRAF erläutert. Darüber hinaus wird beschrieben, wie Tovorafenib in den MAPK-Signalweg eingreift und dadurch die gezielte Behandlung von Patient*innen mit entsprechenden molekularen Veränderungen ermöglicht sowie den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf beim pädiatrischen niedrig-gradigen Gliom (pLGG) adressiert.

RAF-Kinasen im MAPK-Signalweg

Die RAF-Kinasen ARAF, BRAF und CRAF sind wichtige Regulatoren der Zellproliferation, des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung, welche die Signalübertragung über den MAPK-Kinase (MAPK)-Signalweg steuern (Abbildung 1) (1-3). MAPK sind hier RAF, MEK und ERK, die sich in einer dreistufigen Kaskade aktivieren(1).

Der MAPK-Signalweg wird durch die Bindung von extrazellulären Wachstumsfaktoren (GF) an membranständige Tyrosin-Kinase-Rezeptoren (RTK) initiiert. Anschließend kommt es über Adapterproteine (GRB2, SOS) zur Phosphorylierung von membrangebundenen, intrazellulären RAS-Proteinen, was wiederum zu deren Dimerisierung führt. Durch diese aktivierten RAS-Dimere kommt es nun zur Rekrutierung von RAF-Kinasen aus dem Zytoplasma an die Plasmamembran. Die RAF-Kinasen liegen als Monomere im Zytoplasma in einer autoinhibierten Konformation vor (vermittelt über ihre eigene regulatorische Domäne). Die Bindung von aktiviertem RAS an die RAF-Regulationsdomäne löst diese Autoinhibition und ermöglicht eine anschließende Dimerisierung und Aktivierung durch Phosphorylierung. Die aktivierten RAF-Dimere können nun ihrerseits MEK durch Phosphatübertragung aktivieren, was wiederum im nächsten Schritt zu phosphoryliertem ERK führt. Letzteres aktiviert dann über Transkriptionsfaktoren die Genexpression und steuert so eine Vielzahl an zellbiologischen Prozessen (Abbildung 1) (1). Eine Dysregulation des MAPK-Signalwegs mit dauerhafter (konstitutiver) Aktivierung kann unkontrollierte Zellproliferation auslösen und stellt einen wesentlichen Mechanismus der Tumorentstehung dar.

¹ Tovorafenib wurde während der Entwicklung auch als DAY101, TAK-580, MLN2480, BSK-1369, BSK-001369, BSK1369 und BIIB024 bezeichnet.

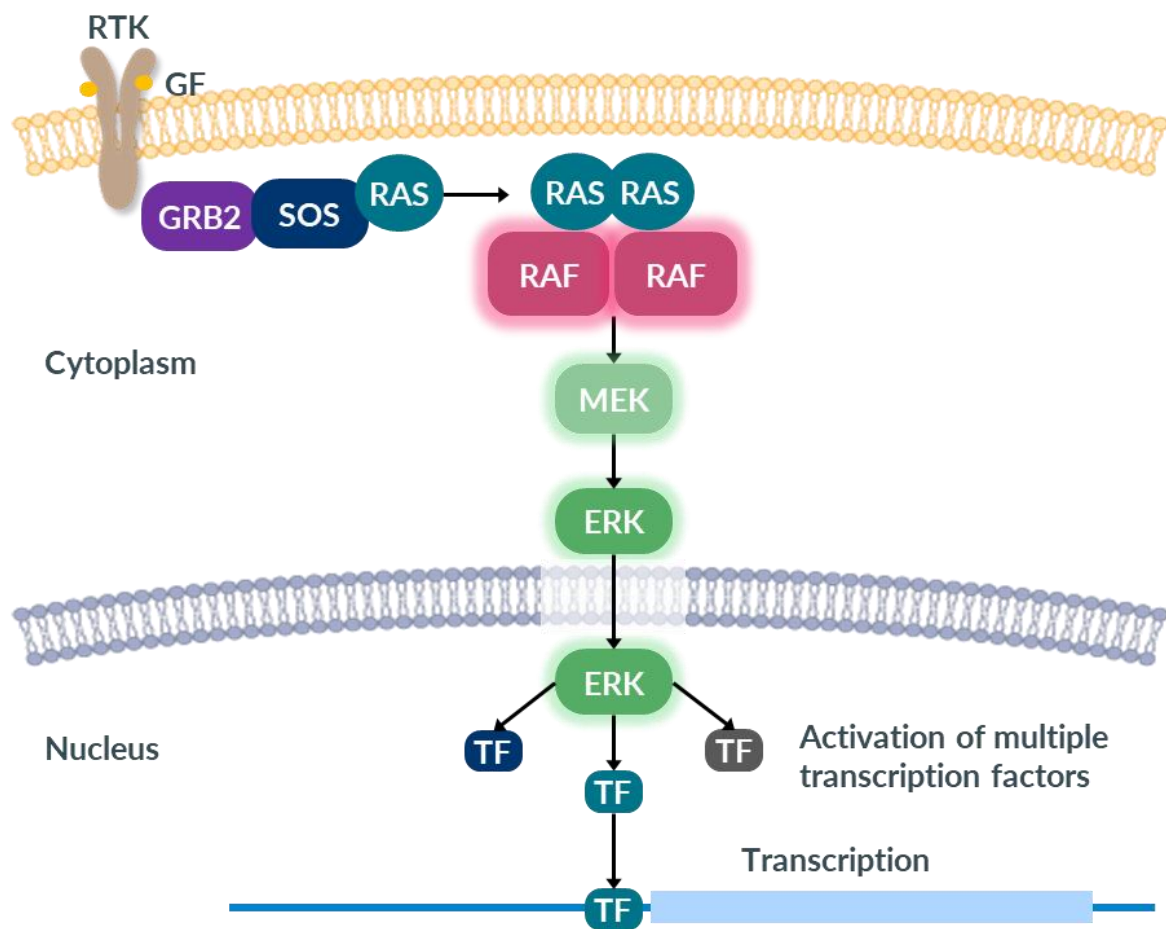


Abbildung 1: Der MAPK-Signalweg über RAF-Kinasen

Extrazelluläre Bindung von GF an eine membranständige RTK führt über Adapterproteine (SOS, GRB2) zur RAS-Phosphorylierung und Dimerisierung und somit zur Aktivierung sowie der Signalweitergabe über RAF, MEK und ERK, wodurch schließlich verschiedene TF und damit zahlreiche zelluläre Prozesse reguliert werden. ERK: Extrazelluläre signalregulierte Kinase; GF: Wachstumsfaktor; GRB2: Growth factor receptor-bound protein 2; MAPK: MAP-Kinase; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; RAS: Rat Sarcoma; RTK: Tyrosin-Kinase-Rezeptor; SOS: Son of sevenless; TF: Transkriptionsfaktor

Quelle: (1, 4)

Genomische Veränderungen der RAF-Kinase BRAF

Genomische Veränderungen von BRAF treten in einer Vielzahl von soliden Tumoren auf, so z. B. bei ca. 59% der Melanome, 18% der Kolonkarzinome und 11% der Gliome (5, 6). Grundsätzlich können die BRAF-Alterationen in drei Klassen eingeteilt werden (1, 7, 8):

- **Monomer-abhängige Alterationen:** Diese Mutationen führen zu einer konstitutiven, RAS-unabhängigen Aktivierung von BRAF-Monomeren. Damit wird dauerhaft die ERK-abhängige Genexpression aktiviert, was u. a. die Zellproliferation erhöht. Vertreter dieser Klasse ist die BRAF-V600-Mutation.

- **Homodimer-abhängige Alterationen:** Diese Mutationen aktivieren die ERK-Genexpression ebenso konstitutiv und RAS-unabhängig, benötigen aber eine vorherige BRAF-Dimerisierung. Zu diesen Mutationen gehören unter anderem auch BRAF-Umlagerungen, von denen die häufigste Form die BRAF-Fusion ist. Bei diesen Mutationen geht das regulatorische BRAF-Segment verloren, das BRAF physiologisch autoinhibiert. Dies geschieht entweder durch Genfusion (z. B. bei der KIAA1549:BRAF-Fusion), oder durch andere strukturelle Veränderungen des BRAF-Gens (z. B. Punktmutation, die zu In-Frame-Deletionen führen), was in der Folge dauerhaft aktive BRAF-Dimere erzeugt.
- **Heterodimer-abhängige Alterationen:** Diese BRAF-Mutationen verstärken die Signalübertragung durch die Bildung von BRAF/CRAF-Heterodimeren. Sie sind aber auf die vorherige RAS-Aktivierung angewiesen.

Bisherige zielgerichtete Therapien mit BRAF als Target

Derzeit hat die Europäische Kommission (EC) drei BRAF-Inhibitoren zur antineoplastischen Therapie zugelassen: Vemurafenib (beim Melanom) und Encorafenib (beim Kolonkarzinom) sowie Dabrafenib (beim pLGG mit BRAF-V600-Mutation).

Diese drei BRAF-Inhibitoren sind sogenannte Typ-I-BRAF-Inhibitoren, die ausschließlich die Monomer-abhängige Alterationen BRAF-V600 hemmen. Für andere Mutationstypen existierte vor der Zulassung von Tovorafenib keine zugelassene, zielgerichtete Behandlung (9, 10).

Typ-I-BRAF-Inhibitoren und die paradoxe Aktivierung

Typ-I-BRAF-Inhibitoren erkennen, binden und hemmen wirksam die aktive Form von BRAF. Diese Inhibitoren können jedoch als Nebenwirkung zu einer Inhibitor-induzierten paradoxen BRAF/CRAF-Heterodimer-Bildung in gesunden Zellen führen. Diese BRAF/CRAF-Heterodimere verstärken MEK- und ERK-Signalwege in gesunden Zellen. Dies führt bei etwa 20% der mit Vemurafenib oder Dabrafenib behandelten Patient*innen zu nicht metastasierenden Hauttumoren, prämaligen Kolonadenomen und Magenpolypen (9). Typ-I-BRAF-Inhibitoren werden deswegen häufig in Kombination mit einem MEK-Inhibitor verabreicht, der tiefer in der MAPK-Signalkaskade ansetzt und sowohl die Wirksamkeit erhöht als auch das Auftreten der „paradoxen“ Nebenwirkungen reduziert (9).

Wirkmechanismus von Tovorafenib

Anders als die Typ-I-BRAF-Inhibitoren steht mit Tovorafenib nun der erste zugelassene Typ-II-Pan-RAF-Inhibitor zur Verfügung. Als Typ-II-Pan-RAF-Inhibitor blockiert Tovorafenib nicht nur BRAF, sondern alle RAF-Proteine (= Pan-RAF; und damit grundsätzlich ARAF, BRAF und CRAF). Da Tovorafenib, im Gegensatz zu Typ-I-BRAF-Inhibitoren, an die aktivierende Region der inaktiven Form von RAF bindet, wird die katalytische Aktivität der RAF-Proteine inhibiert, sowohl von Monomeren als auch von Dimeren (z. B. BRAF/BRAF, BRAF/CRAF) (11). Damit kann Tovorafenib, anders als die Typ-I-BRAF-Inhibitoren, zusätzlich auch Homodimer-abhängige BRAF Alterationen hemmen (und theoretisch auch Heterodimer-abhängige BRAF Alterationen, auf die nachfolgend entsprechend der Zulassung von Tovorafenib aber nicht weiter eingegangen wird). Hervorzuheben ist die Inhibierung der

BRAF-Fusion oder -Umlagerungen, die neben der BRAF-V600-Mutation zu Tovorafenib klinisch untersucht wurde. Durch die Inhibierung von Dimeren, kommt es auch zu keiner paradoxen Aktivierung bei therapeutisch relevanten Dosen (12, 13).

Der MAPK-Signalweg und BRAF-Mutationen im zugelassenen Anwendungsgebiet pLGG

Die klinischen Studien zu Tovorafenib wurden bei Patient*innen mit pLGG durchgeführt, entsprechend wurde Tovorafenib auch für diese Patient*innen zugelassen (der Wortlaut des Anwendungsgebiets findet sich in Abschnitt 2.2.1).

Der MAPK-Signalweg stellt bei pLGG einen äußerst vielversprechenden therapeutischen Ansatzpunkt dar, da genetische Veränderungen dieses Signalwegs in nahezu allen pLGG-Varianten nachweisbar sind (14, 15). Diese Erkenntnisse führten unter anderem zur Zulassung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib beim pLGG. Die zugrunde liegenden Zusammenhänge werden nachfolgend näher erläutert.

BRAF-Mutationen beim pLGG

pLGG sind eine heterogene Gruppe pädiatrischer ZNS-Tumoren, wobei etwa 52% genetische Veränderungen im BRAF-Gen aufweisen. Konkret konnte bei ca. 35% der pLGG-Tumoren eine KIAA1549:BRAF-Fusion und bei ca. 17% eine BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen werden (14). Der infolge von BRAF-Mutationen überaktivierte MAPK-Signalweg (siehe Beschreibung oben) kann aufgrund der guten Erreichbarkeit des ZNS von Tovorafenib direkt und gezielt inhibiert werden, was das Tumorwachstum stoppen kann (11-13).

Therapeutischer Bedarf beim pLGG

Das pLGG ist mit 30-40% die häufigste Tumorart des ZNS im Kindesalter, und kann zu erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen. Das pLGG gilt als chronisch fortschreitende Erkrankung, bei der die Kontrolle des Tumorwachstums, die Linderung von Symptomen und die Verbesserung der Lebensqualität im Mittelpunkt der Therapie stehen (16), um die Zeit bis zum Erreichen des Erwachsenenalters zu überbrücken, da sich das Tumorwachstum bei vielen Patient*innen im Verlauf stabilisiert oder zum Stillstand kommt (17).

Beim pLGG entsteht durch den wachsenden Tumor im Schädel eine Raumforderung und dadurch ein wachsender Druck auf das Gehirn, was zunächst zu den folgenden unspezifischen Symptomen führen kann (18): Kopf- und/oder Rückenschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsverlust und Konzentrationsstörungen. Spezifischere, neurologische Symptome sind je nach Lage des Tumors u. a. Gleichgewichts- und Gangstörungen, Krampfanfälle, Lähmungen, Seh- und Bewusstseinsstörungen sowie Schlafstörungen.

Allgemein leiden Patient*innen mit pLGG häufig unter chronischen neurologischen, visuellen, endokrinen, kognitiven und/oder funktionellen Komplikationen. Bei fortgeschrittenen Tumoren wird das Gehirn der Patient*innen sowohl durch das Tumorwachstum als auch durch die Toxizität der Therapie(n) weiter geschädigt (10).

Zu Behandlung stehen abseits chirurgischer Interventionen meist nur die Strahlentherapie oder Chemotherapieregime zur Verfügung. Die Strahlentherapie ist aber v. a. bei kleinen Kindern aufgrund der neurokognitiven Nebenwirkungen kontraindiziert und wird daher nur sehr selektiv zum Einsatz gebracht. Als Chemotherapie kann je nach Vorbehandlung z. B. Vinblastin oder Kombinationstherapien aus Carboplatin und Vincristin oder Thioguanin, Procarbazin, Lomustin und Vincristin eingesetzt werden. Diese Therapien gehen aber mit einer schlechten Verträglichkeit, Toxizitäten und belastenden Therapiebedingungen einher (10, 16, 18).

Während für Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation mit der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib eine zielgerichtete Therapie verfügbar ist (weitere zielgerichtete Therapien sind auf seltene Subtypen des pLGG beschränkt und werden an dieser Stelle ausgeklammert), bestand für Patient*innen mit BRAF-Fusionen oder -Umlagerungen vor der Zulassung von Tovorafenib keine entsprechende Therapieoption. Insbesondere für diese Patient*innen lag somit ein ungedeckter medizinischer Bedarf an einer wirksamen, gut verträglichen und zielgerichteten Behandlung vor (16, 19).

Fazit

Mit Tovorafenib steht nun eine zielgerichtete Therapie für Patient*innen ab 6 Monaten mit pLGG mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind, zur Verfügung, die den oben genannten therapeutischen Bedarf deckt. Daher hat Tovorafenib bereits vor seiner europäischen Zulassung Einzug in Leitlinien gefunden (10).

Besonders hervorzuheben ist, dass durch Tovorafenib als Typ-II-Pan-RAF-Inhibitor sowohl Patient*innen mit pLGG mit BRAF-V600-Mutationen als auch mit BRAF-Fusionen oder -Umlagerungen zielgerichtet behandelt werden können (20). Bisherige zielgerichtete Therapien zur Behandlung des pLGG beschränkten sich auf BRAF-V600-Mutationen und sind aufgrund der paradoxen Aktivierung nur in Kombination mit einem MEK-Inhibitor zugelassen (21, 22).

Somit steht nun erstmals für Patient*innen sowohl mit BRAF-V600-Mutationen als auch insbesondere mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung eine zugelassene, zielgerichtete, wirksame und verträgliche Therapie zur Verfügung (14, 19).

Das empfohlene wöchentliche orale Dosierungsschema von Tovorafenib (20) kann die Adhärenz von Patient*innen verbessern, da es die Behandlung im Vergleich zu anderen in der Indikation zugelassenen Therapien vereinfacht. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die pädiatrische Patientenpopulation von Bedeutung: vereinfachte Dosierungsschemata mit seltener erforderlicher Einnahme in häuslicher Umgebung reduzieren Organisationskonflikte im Alltag der Kinder und betreuenden Personen und eine mögliche Stigmatisierung der Kinder im schulischen Umfeld (23).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tovorafenib ist auch auf die sehr gute Penetration der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen, was einen weiteren Vorteil des Typ-II-Pan-RAF-Inhibitors Tovorafenib gegenüber den bisher zugelassenen Typ-I-Inhibitoren bei pLGG darstellt (24, 25).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.).	ja	20.04.2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind dem Wortlaut der Fachinformation von Ojemda (20) entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Darstellung des Wirkmechanismus von Tovorafenib im Anwendungsgebiet wurden publizierte Untersuchungen, das Zulassungsdossier sowie die Fachinformation von Tovorafenib herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Bahar ME, Kim HJ, Kim DR. Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):455. DOI: 10.1038/s41392-023-01705-z
2. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2003;3(1):11-22. DOI: 10.1038/nrc969

3. Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5(11):875-85. DOI: 10.1038/nrm1498
4. Morrison DK. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(11). DOI: 10.1101/cshperspect.a011254
5. Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6771-90. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.036
6. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-54. DOI: 10.1038/nature00766
7. Mechahougui H, Gutmans J, Gouasmi R, Smekens L, Friedlaender A. BRAF Targeting Across Solid Tumors: Molecular Aspects and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2025;26(8). DOI: 10.3390/ijms26083757
8. Schreck KC, Grossman SA, Pratilas CA. BRAF Mutations and the Utility of RAF and MEK Inhibitors in Primary Brain Tumors. *Cancers (Basel).* 2019;11(9). DOI: 10.3390/cancers11091262
9. Cook FA, Cook SJ. Inhibition of RAF dimers: it takes two to tango. *Biochem Soc Trans.* 2021;49(1):237-51. DOI: 10.1042/BST20200485
10. Roka K, Scheinemann K, Avula S, Maduro JH, Thomale UW, Sehested A, et al. European standard clinical practice recommendations for primary pediatric low-grade gliomas. *EJC Paediatric Oncology.* 2024;4. DOI: 10.1016/j.ejcped.2024.100169
11. Tkacik E, Li K, Gonzalez-Del Pino G, Ha BH, Vinals J, Park E, et al. Structure and RAF family kinase isoform selectivity of type II RAF inhibitors tovorafenib and naporafenib. *J Biol Chem.* 2023;299(5):104634. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104634
12. Rastogi S, Perino S, Lal-Nag M, Wang Y, Blackman SC, Venetsanakos E. Preclinical Activity of the Type II RAF Inhibitor Tovorafenib in Tumor Models Harboring Either a BRAF Fusion or an NF1 Loss-of-Function Mutation. *Cancer Res Commun.* 2025;5(4):668-79. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0451
13. Sun Y, Alberta JA, Pilarz C, Calligaris D, Chadwick EJ, Ramkissoon SH, et al. A brain-penetrant RAF dimer antagonist for the noncanonical BRAF oncoprotein of pediatric low-grade astrocytomas. *Neuro Oncol.* 2017;19(6):774-85. DOI: 10.1093/neuonc/now261
14. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, Nobre L, Guerreiro Stucklin A, Bennett J, et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell.* 2020;37(4):569-83 e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.011
15. Trinder SM, McKay C, Power P, Topp M, Chan B, Valvi S, et al. BRAF-mediated brain tumors in adults and children: A review and the Australian and New Zealand experience. *Front Oncol.* 2023;13:1154246. DOI: 10.3389/fonc.2023.1154246
16. Fangusaro J, Jones DT, Packer RJ, Gutmann DH, Milde T, Witt O, et al. Pediatric low-grade glioma: State-of-the-art and ongoing challenges. *Neuro Oncol.* 2024;26(1):25-37. DOI: 10.1093/neuonc/noad195
17. Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, Morales La Madrid A, Marcus KJ, et al. Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1173-9. DOI: 10.1002/pbc.24958
18. Yiallourous M, Tallen G, Gnekow A, Kandels D. Niedriggradig maligne Gliome (Kurzinformation) - Kinderkrebsinfo. 2022.
19. Kilburn LB, Khuong-Quang DA, Hansford JR, Landi D, van der Lugt J, Leary SES, et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. Nat Med. 2024;30(1):207-17. DOI: 10.1038/s41591-023-02668-y
20. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Ojemda (Tovorafenib) 100 mg Filmtabletten/25 mg/mL Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension. Stand: April. 2026.
 21. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Spexotras® 0,05 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Stand: November. 2025.
 22. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Finlee® 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: November 2025.
 23. Butz AM. Evidence-based practice: what is the evidence for medication adherence in children? J Pediatr Health Care. 2006;20(5):338-41. DOI: 10.1016/j.pedhc.2006.05.003
 24. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet. 2012;379(9829):1893-901. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60398-5
 25. Rasco DW, Medina T, Corrie P, Pavlick AC, Middleton MR, Lorigan P, et al. Phase 1 study of the pan-RAF inhibitor tovorafenib in patients with advanced solid tumors followed by dose expansion in patients with metastatic melanoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2023;92(1):15-28. DOI: 10.1007/s00280-023-04544-5