

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tovorafenib (Ojemda)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 3 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.)

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	80
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	83
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Pädiatrische niedrig-gradige Gliome (pLGG) Tumorentitäten nach WHO 2021	15
Tabelle 3-2: Korrelation der pLGG-Symptome mit der Tumorlokalisierung	18
Tabelle 3-3: Klinische Praxisempfehlungen der SIOP zur Behandlung des pLGG	21
Tabelle 3-4: Inzidenzrate des pLGG von Kindern und Jugendlichen in Deutschland.....	31
Tabelle 3-5: 10-Jahres-Prävalenz des pLGG von Kindern und Jugendlichen in Deutschland.....	32
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-7: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-8: Änderung der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation von 2027-2031.....	39
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Dosierungsempfehlung Tovorafenib orale Suspension	52
Tabelle 3-13: Dosierungsempfehlung Tovorafenib Filmtabletten	53
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	57
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	58
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis auf Grundlage der Körperoberfläche für Tabletten.....	69
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosis auf Grundlage der Körperoberfläche für die Suspension zum Einnehmen.....	69
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen	70
Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	70
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im vorgeschlagenen Risikomanagementplan	78

Tabelle 3-24: Geplante routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung.....	78
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	81
Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	86

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog C
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom P450
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DNET	Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ERK1/2	Extrazellulär-signalregulierte Kinasen 1 und 2
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.
FDA	Food and Drug Administration
FGF-R	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
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

Abkürzung	Bedeutung
	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)
HIT-LGG	Hirntumor-Studie für LGG-Patient*innen im Kindes- und Jugendalter
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
IQ	Intelligenzquotient
IU	International Unit
IVD	<i>In vitro</i> -Diagnostikum
KOF	Körperoberfläche
K-RAS	Kirsten Rat Sarcoma
LGG	Low Grade Glioma (im Deutschen i. d. R. als niedrig-gradig malignes Gliom oder niedrig-gradiges Gliom bezeichnet)
LOGGIC	LOw Grade Glioma In Children
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
LSF	Lichtschutzfaktor
m ²	Quadratmeter
MAPK	MAP-Kinase
MATE1	Multidrug And Toxin Extrusion Protein 1
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
Mg	Milligramm
MGT	Myxoider glioneuronaler Tumor
mL	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie

Abkürzung	Bedeutung
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MVNT	Multinodulärer und vakuolisierender neuronaler Tumor
MYB	Myeloblastosis viral oncogene homolog
MYBL1	MYB proto-oncogene like 1
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Clinical Trial
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OAT	Organische Anionen-Transporter
PFS	Progressionsfreies Überleben
PL	Packungsbeilage
pLGG	Pediatric Low Grade Glioma (im Deutschen i. d. R. als pädiatrisches niedrig-gradig malignes Gliom oder pädiatrisches niedrig-gradiges Gliom bezeichnet)
PXA	Pleomorphes Xanthoastrozytom
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
SEGA	Subependymalen Riesenzellastrozytom (Subependymal Giant Cell Astrocytoma)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIOP	European Society for Paediatric Oncology
SIOP-LGG-Studie	Kooperative multizentrische Studie für Kinder und Jugendliche mit einem LGG (International Society of Paediatric Oncology-Low Grade Glioma)
SKU	Stock keeping unit
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
SNV	Single Nucleotid Variant
TPCV	Kombinationstherapie aus Thioguanin, Procarbazin, Lomustin und Vincristin
ULN	Upper Limit of Normal
UV	Ultra Violet
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Abkürzung	Bedeutung
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
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
wöch.	Wöchentlich
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des 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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Tovorafenib (Ojemda) ist zugelassen 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.)“ (1). Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, die in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) hinterlegt sind, werden erfüllt. Hierdurch ist

Tovorafenib als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (2), was zur Folge hat, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht erforderlich ist. Eine zVT wird daher nicht bestimmt.

Ungeachtet dessen hat Ipsen eine Beratung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt für den Fall, dass der Orphan-Drug-Status von Tovorafenib nicht aufrechterhalten wird oder die Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro pro Jahr überschritten wird.

Der G-BA hat für alle Patient*innen im Anwendungsgebiet eine „Individualisierte Therapie“ unter Auswahl verschiedener Therapien bestimmt (3). Eine „Individualisierte Therapie“ wurde auch in mehreren PICOs des Assessment-Scopes des Dossiers zur gemeinsamen klinischen Bewertung (EU-Dossier) gefordert. Die Therapieentscheidung im Anwendungsgebiet von Tovorafenib hängt somit maßgeblich von patientenindividuellen Kriterien ab. Von Bedeutung ist insbesondere der Mutationsstatus. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib kommt ausschließlich für pädiatrische Patient*innen mit einer BRAF-V600E-Mutation infrage und ist für diese Patient*innen auch die bevorzugte Therapieoption (vgl. auch Abschnitt 3.2.1, 3.2.2 und 3.3.6). Davon ausgehend kommen für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung lediglich unspezifische Therapien infrage, die nicht zielgerichtet sind und deren Wirksamkeit und Evidenzbasis eingeschränkt sind. Bei der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Tovorafenib handelt es sich entsprechend des Mutationsstaus und der verfügbaren Therapie um klar unterscheidbare Patientengruppen (vgl. auch Abschnitte 3.2.1 und 3.2.4). Dies spiegelt sich auch im Assessment Scope des EU-Dossiers wider, in dem eine Subgruppenauswertung nach „BRAF V600E mutation in patients aged >1 year“ und „BRAF fusion, rearrangement, or V600 (non-E) mutation“ gefordert wird (4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Aufgrund der Zulassung von Tovorafenib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist diese Festlegung nicht relevant. Eine zVT wird daher nicht bestimmt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Tovorafenib (1) und dem geltenden Zulassungsbeschluss (2), dem Assessment Scope des EU-Dossiers und der Niederschrift der G-BA-Beratung (3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

1. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Ojemda (Tovorafenib) 100 mg Filmtabletten/25 mg/mL Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension. Stand: April 2026.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 19.9.2024 über die Übertragung der Ausweisung des Arzneimittels "6-Amino-5-chloro-N-((1R)-1-(5-(((5-chloro-4-(trifluor-methyl)-2-pyridinyl)amino)carbonyl)-2-thiazolyl)ethyl)-4-pyrimidincarboxamid" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: C(2024)6734 (final). 2024. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240919163986/dec_163986_de.pdf. [Zugriff am: 07.05.2026]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2025-B-073-p (2024-B-290). Tovorafenib zur Behandlung von Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom. 2025.
4. European Commission. ASSESSMENT SCOPE (MP-JCA-2024-06)2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß

Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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 Erstellung des folgenden Abschnitts zur Beschreibung der Erkrankung wurden relevante Passagen aus dem EU-Dossier zu Tovorafenib (Abschnitt 2.1: *Characterisation of the medical condition to be treated, prevented or diagnosed* (1)) aus dem Englischen übersetzt und um zusätzliche Informationen ergänzt.

Für die zielgerichtete Therapie mit Tovorafenib, das zugelassen ist 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.)“ (2), ist eine differenzierte Klassifikation der Tumorentitäten im Kindes- und Jugendalter essenziell.

Klassifikation

Gliome sind seltene Tumoren des Gehirns und Rückenmarks, die histologisch unterscheidbar sind. Sie werden entsprechend der Aggressivität ihres Wachstums und ihrer Ausbreitung in verschiedene Grade eingeteilt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert niedrig-gradige Gliome (LGG) der Grade 1 und 2 als langsam wachsende und sich ausbreitende Tumoren, die im Vergleich zu den aggressiveren hoch-gradigen Gliomen (HGG, Grade 3 und 4) mit einer günstigeren Prognose einhergehen (3). In der Literatur werden LGG auch als niedrig-gradig maligne bzw. niedrigmaligne Gliome bezeichnet (4). Pädiatrische niedrig-gradige Gliome (pLGG) machen schätzungsweise 30% aller Hirn- und Rückenmarkstumoren im Kindesalter aus (5). Die WHO hat verschiedene Tumorentitäten den pLGG zugeordnet; diese sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Im Rahmen der ICD-10-GM Codes kommen verschiedene Kodierungen in Frage, diese sind ebenfalls in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Pädiatrische niedrig-gradige Gliome (pLGG) Tumorentitäten nach WHO 2021

Tumorgruppe (WHO CNS5 2021)	Entität	WHO-Grad	ICD-10-GM ^a
Pädiatrische diffuse niedrig-gradige Gliome	Diffuses Astrozytom, MYB- oder MYBL1-verändert	Grad 1	C71.*
Pädiatrische diffuse niedrig-gradige Gliome	Angiozentrisches Gliom	Grad 1	C71.* / D43.*
Pädiatrische diffuse niedrig-gradige Gliome	Polymorpher niedriggradiger neuroepithelialer Tumor des jungen Menschen	Grad 1	C71.* / D33.*

Tumorgruppe (WHO CNS5 2021)	Entität	WHO-Grad	ICD-10-GM^a
Pädiatrische diffuse niedrig-gradige Gliome	Diffuses niedriggradiges Gliom, MAPK-Signalweg-verändert	Grad 1	C71.*
Begrenzte astrozytäre Gliome	Pilozytisches Astrozytom	Grad 1	C71.* / D33.*
Begrenzte astrozytäre Gliome	Pleomorphes Xanthoastrozytom (PXA)	Grad 2 (Grad 3 bei anaplastischer Variante)	C71.*
Begrenzte astrozytäre Gliome	Subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA)	Grad 1	C71.* / D33.*
Glioneuronale und neuronale Tumoren	Gangliogliom	Grad 1	D33.0 / C71.*
Glioneuronale und neuronale Tumoren	Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNET)	Grad 1	D33.0 / C71.*
Glioneuronale und neuronale Tumoren	Myxoider glioneuronaler Tumor (MGT)	Grad 1	C71.*
Glioneuronale und neuronale Tumoren	Multinodulärer und vakuolisierender neuronaler Tumor (MVNT)	Grad 1	C71.* / D33.*
Glioneuronale und neuronale Tumoren	Diffuser glioneuronaler Tumor mit oligodendrogliomähnlichen Merkmalen und Zellkernclustern	Grad 1 (vorläufig)	C71.*
Ependymale Tumore	Myxopapilläres Ependymom	Grad 2	C72.*
a: Für pLGG verwendete ICD-10-GM Codes: C71.*: Bösartige Neubildung des Gehirns; C72.*: Bösartige Neubildung des Rückenmarkes, der Hirnnerven und anderer Teile des Zentralnervensystems; D33.*: Gutartige Neubildung des Gehirns und anderer Teile des Zentralnervensystems; D43.*: Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens des Gehirns und des Zentralnervensystems. MAPK: MAP-Kinase; MYB: Myeloblastosis viral oncogene homolog MYBL1: MYB proto-oncogene like 1; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; pLGG: Pädiatisches niedrig-gradiges Gliom; WHO: Weltgesundheitsorganisation Quelle: (6)			

Genetische Veränderungen

Ergänzend zur histologischen Einordnung liefert die genetische Charakterisierung von pLGG entscheidende Informationen für die Diagnostik und Therapieplanung. Die Entstehung von pLGG ist eng mit genetischen Veränderungen verknüpft. Dabei entfallen 17% der molekularen Veränderungen auf die BRAF-V600E-Mutation und 35% auf die KIAA1549:BRAF-Fusion. Weitere 17% betreffen andere molekulare Veränderungen, darunter, jedoch nicht ausschließlich, BRAF-Fusionen mit anderen Genen als KIAA1549, BRAF-V600-Insertionen, BRAF-D594N, RAF-Genfusionen, K-RAS-Genmutationen und FGF-R-Genmutationen (7). Mutationen im NF1-Gen machen ebenfalls 17% der Veränderungen aus. Der verbleibende Anteil betrifft genetische Veränderungen, die keinen Einfluss auf den RAS/Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalweg haben (7).

Die Testung auf BRAF-Veränderungen als biologischer Marker für Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) gewinnt zunehmend an Bedeutung für die Diagnostik und Therapieplanung. Die Identifizierung solcher Veränderungen mithilfe molekularer oder genomischer Testverfahren ermöglicht eine individualisierte Auswahl geeigneter Therapien, kann unnötige Strahlenexposition vermeiden und den gezielten Einsatz von MEK- oder BRAF-Inhibitoren steuern (8). Die Testung auf BRAF-Mutationen bei pLGG stellt ein relativ neues Paradigma dar, hat sich aber inzwischen zum Standard entwickelt. Die KIAA1549:BRAF-Fusion wurde 2008 erstmals als häufige Alteration bei pilozytischen Astrozytomen beschrieben (9). Kurz darauf wurde die BRAF-V600E-Mutation in verschiedenen Gliom-Subtypen identifiziert, darunter pleomorphe Xanthoastrozytome und Gangliogliome (10). Diese Erkenntnisse führten zur Entwicklung gezielter Testmethoden. Seit Mitte bis Ende der 2010er-Jahre ist die BRAF-Testung zunehmend Bestandteil der klinischen Praxis – insbesondere im Rahmen umfassender molekularer Panels unter Einsatz von Verfahren wie Next-Generation Sequencing oder reverser Transkriptions-Polymerasekettenreaktion (11, 12).

Festzuhalten bleibt, dass die Testung auf molekulare Marker mittlerweile dem diagnostischen Standard entspricht und bei Patient*innen mit pLGG eine entsprechende genetische Testung durchgeführt wird, um den Patient*innen individuell bestmögliche Therapieentscheidungen zu ermöglichen. So wird auch in der Fachinformation von Tovorafenib vorgeschrieben, dass vor Einleitung der Behandlung eine genetische Testung durchgeführt werden muss.

Klinische Symptome und Krankheitslast des pLGG

Pädiatrische niedrig-gradige Gliome können bei Kindern und Jugendlichen jeden Alters auftreten. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 6,7 und 10,2 Jahren (13, 14). Am häufigsten sind Tumoren im Zwischenhirn lokalisiert (32,0%), gefolgt von den Großhirnhemisphären (27,0%), dem Kleinhirn (26,0%), dem Sehbahnbereich (13,0%), dem Hirnstamm (9,4%) und der Wirbelsäule (4,2%) (Tabelle 3-2) (7).

Die langfristige Überlebensprognose bei pLGG ist insgesamt günstig: Die Gesamtüberlebensrate liegt nach zehn Jahren bei 85% bis 96% (15-17). Auch die altersstandardisierte Sterblichkeitsrate ist niedrig und wurde für das Jahr 2022 in Europa auf 0,87 pro 100.000 Personen im Alter von 0 bis 19 Jahren geschätzt (7, 18, 19).

Gleichzeitig ist pLGG mit einer erheblichen Krankheitslast verbunden, die stark von der Lage des Tumors im ZNS abhängt (Tabelle 3-2) (17, 20, 21).

Tabelle 3-2: Korrelation der pLGG-Symptome mit der Tumorlokalisation

Tumorlokalisation	Anteil pLGG	Symptome
Zwischenhirn	32,0%	Hypothalamusfunktionsstörung, Endokrinopathien (Wachstums- und Entwicklungsstörungen), Abmagerungssyndrom (diencephale Kachexie), Essstörungen und zunehmende Adipositas, Störungen der circadianen Rhythmik (Tagesmüdigkeit, Hypersomnie, Schlaf-Wach-Umkehr), endokrine Symptome
Großhirnhemisphären	27,0%	Halbseitenlähmungen, halbseitige Empfindungsstörungen, unwillkürliche spontane Muskelregungen (durch gesteigerte Muskeleigenreflexe), Krampfanfälle, Verhaltensauffälligkeiten, Stimmungsschwankungen, Gedächtnisverlust
Kleinhirn	26,0%	Dysmetrie (Bewegungsstörungen), Nystagmus (Augenzittern), schräge Kopfhaltung, Ataxie (gestörte Bewegungskoordination)
Sehbahnbereich	13,0%	Sehstörungen, Proptosis (hervorstehende Augen), verminderte Blickrichtung nach oben, Papillenödem (Schwellung der Sehnervpapille)
Hirnstamm	9,4%	Hirnnervenlähmung, intrazerebrale Blutung
Wirbelsäule	4,2%	Sensorische/motorische Beeinträchtigung, Pyramidenbahnzeichen
pLGG: Pädiatisches niedrig-gradiges Gliom Quellen: (7, 21, 22)		

Dies führt zu einer vielfältigen und heterogenen Symptomatik, die für die betroffenen Kinder und ihre Familien eine erhebliche Belastung darstellt. Besonders häufig treten Wachstums- und Entwicklungsstörungen auf. Hinzu kommen Essstörungen, die mit deutlichen Gewichtsschwankungen einhergehen können. Weitere typische Symptome sind Stimmungsschwankungen, ausgeprägte Müdigkeit, Krampfanfälle, wiederkehrende Übelkeit und Erbrechen sowie morgendliche Kopfschmerzen. Viele Kinder mit pLGG leiden zudem unter Seh- oder Gleichgewichtsstörungen (21).

Auch die langfristigen tumorbedingten Morbiditäten stellen für die Betroffenen eine erhebliche Bürde dar. Zu den häufigsten zählen Krampfanfälle, halbseitige Lähmungen, neurologische Funktionsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten, Sehstörungen sowie kognitive und endokrine Beeinträchtigungen (22-24).

Hinzu kommen behandlungsbedingte Langzeitfolgen, die sich aus mehrfachen, oft belastenden Therapien ergeben können. Dazu zählen neurokognitive Defizite, zerebrovaskuläre Erkrankungen, sekundäre Neoplasien und endokrine Störungen. Diese können die Lebensqualität der Patient*innen erheblich beeinträchtigen und sich negativ auf das Sozialleben sowie die schulische Teilhabe auswirken (siehe auch Abschnitt 3.2.2) (25-27).

Die Versorgung der erkrankten Kinder ist entsprechend aufwändig. Insbesondere während akuter Krankheitsphasen müssen Familien ihren Alltag vollständig auf die Betreuung des erkrankten Kindes ausrichten. Diese Situation stellt eine erhebliche physische und vor allem psychische Belastung dar. Darüber hinaus kann sie zu einem erheblichen ökonomischen Risiko führen, etwa wenn Eltern aufgrund häufiger Fehlzeiten ihre berufliche Tätigkeit nicht dauerhaft aufrechterhalten können (28, 29).

Prognose des pLGG

pLGG ist eine chronisch fortschreitende, seltene Erkrankung, bei der Patient*innen sehr individuell auf die Behandlung ansprechen. Typischerweise wechseln sich Phasen ohne Tumorwachstum mit Episoden erneuten Wachstums ab (30). Dieser chronisch fortschreitende Verlauf erfordert den Einsatz mehrerer Therapielinien sowie eine vorausschauende Planung für mögliche Rückfälle. Die Therapiedauer (je Linie) beträgt üblicherweise 1-2 Jahre und ist gekennzeichnet durch Therapieunterbrechungen und -wechsel. Therapiepausen können dabei eine Dauer von bis zu 6 Monaten erreichen.

Mit dem Eintritt in das dritte Lebensjahrzehnt geht pLGG in der Regel in eine ruhende oder senescente Phase über (31).

Ein zentrales Therapieziel ist daher das Erreichen des Erwachsenenalters, während die tumorbedingte Morbidität möglichst verringert und die Funktionalität sowie Lebensqualität erhalten bleibt. Ausschlaggebend für das Erreichen dieses Ziels sind eine effektive Tumorkontrolle bei zugleich möglichst geringer Therapietoxizität. Im Erwachsenenalter benötigen die Patient*innen oft auch keine antineoplastische Medikation mehr. Dennoch haben Patient*innen, wie im EU-Dossier beschrieben, auch verringerte sozioökonomische Parameter (Beruf, Einkommen, Bildungsniveau).

Bis zum Erreichen des Erwachsenenalters soll die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit pLGG die allgemeine Lebensqualität verbessern, indem die Tumorlast und Tumorgroße sowie die Wahrscheinlichkeit einer tumorbedingten Morbidität verringert wird.

Dabei schreitet die Erkrankung bei vielen Patient*innen trotz systemischer Erstlinienbehandlung fort oder führt zu Langzeittoxizitäten. Resistenzen, Rezidive sowie ein unzureichendes oder ausbleibendes Ansprechen auf die Erstlinientherapie spielen dabei eine wesentliche Rolle (7, 30). Dies unterstreicht den Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, die das Tumorwachstum wirksam kontrollieren. Dabei steht die Verbesserung funktioneller Parameter im Fokus, insbesondere der motorischen und kognitiven Fähigkeiten, des Sehvermögens sowie endokriner Funktionen. Ziel ist es, langfristige Morbiditäten zu reduzieren, welche die Lebensqualität der Patient*innen erheblich beeinträchtigen. Gleichzeitig ist eine gute Verträglichkeit und Akzeptanz der Therapie sicherzustellen. Dies gilt sowohl für die Patient*innen selbst als auch für ihre betreuenden Angehörigen.

Derzeit fehlen belastbare Daten zu Prognosefaktoren bei Patient*innen mit BRAF-veränderten pLGG, bei denen die Erstlinienbehandlung keine oder keine anhaltende Wirksamkeit gezeigt hat (32). Zu den vermuteten Risikofaktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können,

zählen das Alter bei Diagnosestellung, die Tumorhistologie, die Lage des Primärtumors, das Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation oder BRAF-Fusion oder -Umlagerung sowie eine vorausgegangene Chemo- oder Strahlentherapie (33).

Aktuelle Therapiesituation der Patient*innen mit pLGG

Therapieziel im Kindes- und Jugendalter

Wie zuvor beschrieben, werden zwei übergeordnete Therapieziele verfolgt: (1) das Erreichen des Erwachsenenalters sowie (2) bis dahin eine Reduktion der Morbidität und Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität.

Obwohl die Überlebensprognose bei pLGG insgesamt günstig ist, sind viele Patient*innen im Kindes- und Jugendalter mit erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen konfrontiert. Die Erkrankung ist mit einer ausgeprägten Morbidität verbunden, die langfristig potenziell lebensbedrohliche Folgen haben kann, da der Tumor große Räume innerhalb des Schädels einnehmen und lokal in umliegendes Gewebe infiltrieren kann (23). Neben den körperlichen Symptomen beeinträchtigt pLGG auch die psychische und geistige Gesundheit. Patient*innen leiden unter Verhaltensauffälligkeiten, Angstzuständen oder anderen psychischen Störungen (34). Sowohl tumorbedingte als auch therapieinduzierte Morbiditäten können zu erheblichen funktionellen Beeinträchtigungen bis zur Behinderung führen, die eine insgesamt reduzierte Lebensqualität, soziale Isolation sowie nachteilige Auswirkungen auf den regelmäßigen Schulbesuch nach sich ziehen (27, 35). Das pLGG ist darüber hinaus mit einer hohen Belastung der Angehörigen verbunden, bedingt durch häufige Arztbesuche, stationäre Aufenthalte sowie der daraus resultierenden Einschränkungen im Alltag (siehe auch unten die Ausführungen zum Verlauf der Patientenversorgung).

Angesichts der erheblichen Morbidität bei gleichzeitig niedriger Letalität wird pLGG als chronisch fortschreitende Erkrankung eingeordnet und sollte entsprechend behandelt werden. Dabei ist zwischen vollständig resezierbaren pLGG-Tumoren und solchen zu unterscheiden, die nur teilweise oder gar nicht operabel sind. Bei Patient*innen mit vollständig entfernten Tumoren besteht keine unmittelbare Indikation zur Weiterbehandlung. In diesen Fällen gilt ein beobachtendes Abwarten als ausreichend. Die anderen beiden Gruppen benötigen dagegen dringend Therapiealternativen jenseits neurochirurgischer Maßnahmen (4, 20, 36).

Diese Therapiealternativen sind vor allem notwendig, um den oben genannten zweiten therapeutischen Fokus zu erzielen: die Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern, indem die Tumorlast, einschließlich der Tumorgroße, reduziert und die damit verbundene funktionseinschränkende Morbidität verringert wird (7, 31).

Therapie

Um eine möglichst einheitliche und patientenorientierte Versorgung sicherzustellen, werden Patient*innen mit pLGG in Deutschland überwiegend nach leitlinienbasierten Therapieempfehlungen / Therapiestandards behandelt und in einem Register erfasst. Das LOGGIC-Register erfasst europaweit Kinder und Jugendliche unter 21 Jahren mit pLGG. Die

hier etablierten oder angepassten Therapiestandards gelten auch in Deutschland als maßgeblich (4, 20).

Da sich die deutsche S1-Leitlinie derzeit in Überarbeitung befindet, orientieren sich die aktuellen Behandlungsempfehlungen vorrangig an der europäischen Leitlinie der European Society for Paediatric Oncology (SIOP) (20). Die Empfehlungen der SIOP-Leitlinie sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst. Die einzelnen Therapieoptionen werden im Anschluss ausführlich erläutert.

Tabelle 3-3: Klinische Praxisempfehlungen der SIOP zur Behandlung des pLGG

Behandlungslinie	Intervention
Lokale Therapie	Neurochirurgische Operation: Vollständige Resektion ist kurativ bei zerebralen und hemisphärischen Läsionen.
	Strahlentherapie: Eingesetzt bei älteren Patient*innen (≥ 8 Jahre) oder bei Tumoren mit Therapieresistenz gegenüber Chemotherapie oder Chirurgie.
Systemische Erstlinie	Chemotherapie: Bevorzugte Regime sind Carboplatin+Vincristin (bis zu 81 Wochen) oder Vinblastin-Monotherapie (bis zu 70 Wochen), insbesondere bei inoperablen Tumoren.
	Zielgerichtete Therapie: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde von der FDA und der EC als Behandlung für pädiatrische Patient*innen ab ≥ 1 Jahr mit LGG und BRAF-V600E-Mutation zugelassen, sofern eine systemische Therapie erforderlich ist.
Zweit- und Folgelinie	Von der SIOP liegen keine spezifischen Empfehlungen zur Therapie von rezidierten oder refraktären pLGG vor. Allgemein akzeptiert ist eine Chemotherapie, ohne Festlegung eines spezifischen Regimes bzw. eine Strahlentherapie oder eine (erneute) Operation. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib kann aufgrund der Zulassung durch FDA und EC bei Patient*innen ab ≥ 1 Jahr mit LGG und BRAF-V600E-Mutation eingesetzt werden. Tovorafenib wurde von der FDA bereits 2024 zur Behandlung von Patient*innen ab 6 Monaten mit rezidiertem oder refraktärem pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation zugelassen und wird daher bereits von der SIOP-Leitlinie zur Behandlung empfohlen.
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; EC: Europäische Kommission; FDA: Food and Drug Administration; LGG: Niedrig-gradiges Gliom; pLGG: Pädiatrisches niedrig-gradiges Gliom; SIOP: European Society for Paediatric Oncology Quelle: (20)	

Für Tovorafenib ist entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets die Zweit- und Folgelinie relevant. Der Vollständigkeit halber werden an dieser Stelle dennoch alle Therapieoptionen dargestellt, da von der SIOP bislang keine spezifischen Empfehlungen zur Behandlung von rezidierten oder refraktären pLGG vorliegen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die in der Erstlinie eingesetzten Therapien, abhängig von der patientenindividuellen Situation und dem bisherigen Therapieansprechen, auch in späteren Therapielinien Anwendung finden können.

Neurochirurgische Operation

Eine neurochirurgische Tumorentfernung stellt nach wie vor den Therapiestandard nach Diagnose dar und eine vollständige Resektion des Tumors ist mit einer günstigen Prognose verbunden (4, 20). Allerdings ist je nach Lage des Tumors eine ganz oder teilweise Resektion des Tumors ausgeschlossen oder mit erheblicher Morbidität verbunden. Dies trifft insbesondere auf die Tumore zu, welche die Seh- und Motorikbahn beeinflussen. Außerdem auch solche, die Strukturen entlang der Mittellinie wie Thalamus und Hypothalamus oder das Stammhirn betreffen (31). Insgesamt ist nur bei ca. 30% aller Patient*innen eine vollständige Entfernung des Tumors möglich (37). Die verbleibenden 70% der Patient*innen mit nicht-operablen oder nur teilweise operablen Tumoren benötigen häufig weitergehende Behandlungen jenseits der Neurochirurgie. Selbst bei vermeintlich vollständiger Resektion ist ein Wiederauftreten möglich. Zudem ist auch eine Resektion mit Risiken verbunden (4, 20, 36).

Chemotherapie

Chemotherapieregime sind mangels Alternativen zur Behandlung des pLGG etabliert und werden breit eingesetzt, obwohl ihre Wirksamkeit in Studien bislang nicht eindeutig belegt werden konnte (38). Die meisten eingesetzten Wirkstoffe sind nicht spezifisch für die Behandlung von pLGG zugelassen. Zwar liegt für Vincristin und Lomustin eine historisch weitgefaste Zulassung vor, jedoch nicht für die in der Praxis verwendeten Kombinationsregime (39, 40).

Im Vergleich zur Strahlentherapie (siehe unten) können mit einer Chemotherapie auch jüngere Kinder behandelt werden, meist mit geringerer therapiebedingter Morbidität (4). Daher gilt die Chemotherapie als Therapiestandard, wenn eine systemische, nicht-chirurgische Behandlungsalternative erforderlich ist (4, 20).

Für Patient*innen ohne vorherige systemische Therapie sind mehrere Behandlungsregime anerkannt:

- Monotherapie mit Vinblastin
- Kombinationstherapie aus Carboplatin und Vincristin
- Kombinationstherapie aus Thioguanin, Procarbazin, Lomustin und Vincristin (TPCV)

Diese Therapien sind jedoch nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dies spiegelt sich in ihrer begrenzten Wirksamkeit wider und zeigt sich insbesondere in der hohen Rate von etwa 50% an Patient*innen mit progredienten Tumoren nach systemischer Therapie (31, 41).

Darüber hinaus sind chemotherapeutische Behandlungen mit typischen Toxizitäten verbunden, die in vielen Fällen zum Abbruch der Therapie führen können. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Myelosuppression, periphere Neuropathien, allergische oder anaphylaktische Reaktionen, Verstopfung, Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion sowie das Auftreten sekundärer Malignome. Mehr als 75% der Patient*innen mit pLGG entwickelten unter Chemotherapie hämatologische Toxizitäten des Grades 3 oder 4 (17, 42).

Zusätzlich können Langzeittoxizitäten wie neurologische Defizite, Hörverlust oder Hormonstörungen auch Jahre nach der Behandlung fortbestehen.

Gerade im Hinblick auf die Einordnung des pLGG als chronisch fortschreitende Erkrankung sind diese sehr belastenden und teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen bei der interdisziplinären Therapieentscheidung sorgfältig zu berücksichtigen (31).

Kommt es zu einem Fortschreiten der Erkrankung und besteht erneut eine Indikation zur systemischen Behandlung, können prinzipiell die jeweils bisher nicht eingesetzten Regime verwendet werden (31). Während das dreijährige progressionsfreie Überleben (PFS) nach einer Chemotherapie in der Erstlinie noch bei etwa 66% liegt, sinkt es in der Zweit- und den Folgelinien deutlich auf 30% oder weniger (19).

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat seit der Einführung der Chemotherapie an Bedeutung verloren. Aufgrund der damit verbundenen Risiken für therapiebedingte Morbidität wird sie insbesondere bei jüngeren Kindern unter etwa 8 Jahren nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt (19, 20, 31). Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie können über viele Jahre bestehen bleiben oder sogar irreversibel sein. Dazu zählen unter anderem neurokognitive und endokrine Störungen, Gefäßerkrankungen sowie schwerwiegende Beeinträchtigungen wie Erblindung oder Gehörverlust (31, 43).

Studien zeigen, dass Erwachsene mit pLGG, die sowohl operiert als auch bestrahlt wurden, bei einem IQ-Test niedrigere Werte erzielten als Patient*innen, die ausschließlich operiert wurden. Diese wiederum erzielten niedrigere Werte als ihre gesunden Geschwister (27). Bei Patient*innen mit inoperablen Tumoren, die mehr als fünf Jahre nach der Diagnose überlebten, war eine unmittelbar nach der Diagnose durchgeführte Strahlentherapie mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Gesamtsterblichkeit verbunden. Zudem war das Risiko für tumorbedingte Todesfälle nochmals erhöht (16).

Trotz ihrer kurzfristigen Wirksamkeit wird die Strahlentherapie daher aufgrund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils und der langfristig erhöhten Mortalität äußerst zurückhaltend eingesetzt und möglichst lange hinausgezögert (31, 43). Dies spiegelt sich auch in den Daten der deutschen pLGG-Register wider: Zwischen 1996 und 2018 sank der Anteil der mit Strahlentherapie behandelten Patient*innen von 16% auf nur noch 5% (44).

Zielgerichtete Therapie

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist seit November 2023 für pädiatrische Patient*innen ab einem Alter von einem Jahr mit einem pLGG mit einer BRAF-V600E-Mutation zugelassen, sofern eine systemische Therapie erforderlich ist. Die Kombination wird auch in der europäischen SIOP-Leitlinie zur Behandlung empfohlen (20, 45). Für die etwa 17% pLGG-Patient*innen mit einer BRAF-V600E-Mutation steht damit eine zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung.

Für die deutlich größere Gruppe von Patient*innen mit KIAA1549:BRAF-Fusion (etwa 35%) sowie für andere genetische Veränderungen im BRAF-Signalweg ist diese Therapie jedoch nicht geeignet und nicht zugelassen.

Vorasidenib

Vorasidenib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor, der gezielt gegen mutierte Formen der Isocitratdehydrogenase (IDH) wirkt. Eine Therapie mit Vorasidenib ist für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Astrozytom oder Oligodendrogliom und einer IDH-1- oder IDH-2-Mutation zugelassen. Die Zulassung in der EU erfolgte am 17.09.2025 (46, 47). Bei erwachsenen Patient*innen zeigen die bisherigen Daten eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Für Patient*innen unter 18 Jahren liegen jedoch bislang keine belastbaren Studiendaten vor. In der zulassungsrelevanten Studie wurde lediglich eine Person unter 18 Jahren eingeschlossen, die allerdings mit Placebo behandelt wurde (47). IDH-Mutationen treten bei erwachsenen Patient*innen mit Gliomen deutlich häufiger auf (über 70%) als bei Kindern und Jugendlichen (etwa 5–15%) (48,49). Vorasidenib muss sich daher erst noch als Therapieoption für pLGG etablieren und wird bislang nicht in der europäischen Behandlungsleitlinie empfohlen (20).

Weitere Therapien, die im Zusammenhang mit der pLGG genannt werden

Everolimus

Der Vollständigkeit halber soll an dieser Stelle auch Everolimus erwähnt werden. Everolimus stellt jedoch keine therapeutisch relevante Behandlungsoption für die Patient*innen in der vorliegenden Indikation dar und es wird nicht erwartet, dass Patient*innen in der Zielpopulation von Tovorafenib mit Everolimus behandelt werden.

Everolimus gehört zur Gruppe der mTOR-Inhibitoren und zählt damit zu den Proteinkinaseinhibitoren (4, 20) und ist in Deutschland ausschließlich bei Patient*innen mit tuberöser Sklerose und fortschreitendem SEGA zugelassen. SEGA ist zwar histologisch und biologisch den niedrig-gradigen Gliomen (WHO-Grad I) zugeordnet, stellt jedoch kein klassisches niedrig-gradig malignes Gliom im onkologischen Sinne dar, da sie chronisch-progressiv, selten lebensbedrohlich, und nicht maligne ist. Daher wird die SEGA auch in den klinischen Leitlinien jeweils separat genannt.

Fazit zur aktuellen Therapiesituation im rezidierten oder refraktären pLGG

Die derzeitigen Behandlungsoptionen für pLGG in Zweit- und Folgelinien sind heterogen und durch erhebliche Limitationen in Wirksamkeit, Verträglichkeit und Langzeittoxizität geprägt. Während zielgerichtete Therapien (Dabrafenib in Kombination mit Trametinib) bei genetisch definierten Subgruppen von Patient*innen (den Patient*innen mit einer BRAF-V600E-Mutation) eine gute Wirksamkeit zeigen und im Vergleich zur klassischen Chemotherapie mit einer deutlich besseren Verträglichkeit verbunden sind (30, 31, 38), besteht für die Patientenpopulation mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf. Insbesondere die derzeit eingesetzten Therapien wie Chemotherapie oder Strahlentherapie sind aufgrund begrenzter Effektivität, hoher Toxizität und langfristiger Morbidität nicht ausreichend, und zielgerichtete BRAF-V600E-Therapien sind hier nicht

geeignet. Daher ist der therapeutische Bedarf eindeutig am größten bei Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung, da diese Gruppe die geringsten therapeutischen Alternativen hat und die größten Risiken unter der bestehenden Versorgung trägt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Bei den Patient*innen im Anwendungsgebiet von Tovorafenib ergeben sich aufgrund der bestehenden Tumorbilogie sowie der Versorgungsrealität im deutschen Gesundheitssystem faktisch zwei klar unterscheidbare Patientenpopulationen.

Diese Differenzierung basiert auf der Fachinformation von Tovorafenib, die eine genetische Testung vorschreibt, der Beschreibung der „Individualisierten Therapie“ als zVT des G-BA, des Assessment-Scopes des EU-Dossiers und der verfügbaren Therapieoptionen.

Die beiden Patientengruppen in der Zielpopulation von Tovorafenib sind folgendermaßen definiert:

- 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

Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen dieses Dossiers, soweit möglich, eine separate Betrachtung der beiden Patientenpopulationen vorgenommen.

Zur besseren Abgrenzung der beiden Patientengruppen, insbesondere im Kontext eines rezidierten oder refraktären Krankheitsverlaufs, bzw. bei Patient*innen mit einer Zweit- oder Folgelinientherapie, wird im Folgenden der Verlauf der Patientenversorgung im deutschen Gesundheitssystem dargestellt und wie sich diese Patient*innen für eine der Patientengruppen qualifizieren. Dies dient der illustrativen Verdeutlichung, welche Therapieoptionen den Patient*innen unter den jeweiligen Voraussetzungen tatsächlich zur Verfügung stehen.

Verlauf der Patientenversorgung - Patientenpopulationen in der Behandlungsrealität

Diagnosestellung

Patient*innen mit einem pLGG leiden initial unter Symptomen wie Kopf- und Rückenschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsverlust, Konzentrationsstörungen und Entwicklungsverzögerungen. Mit diesen Symptomen werden sie meist zum ersten Mal beim Hausarzt vorstellig bzw. bei niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die Patient*innen im Median 7,6 Jahre alt.

Zur weiteren Abklärung wird eine kraniale Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt, wenn möglich gefolgt von der Entnahme einer Gewebe-Biopsie oder Gewebe-Probe, wodurch die Diagnose gesichert wird. Der klinische Zustand der Patient*innen ist zu diesem Zeitpunkt

üblicherweise stabil und gut (Allgemeinzustand meist Lansky/Karnofsky $\geq 80\%$). Die pLGG ist dann eine chronisch-onkologische Erkrankung.

Der Mutationsstatus wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in spezialisierten molekularpathologischen Zentren bestimmt (20).

Initiale Therapie

Im nächsten Schritt wird geprüft, ob eine operative Resektion möglich ist. Die Patient*innen werden hierfür in ein entsprechend spezialisiertes Behandlungszentrum überwiesen. In Deutschland handelt es sich dabei vorwiegend um universitäre Zentren bzw. kinderonkologische Schwerpunktzentren, in denen die vollständige weitere Versorgung der Patient*innen erfolgt. Die Therapie wird in den genannten Zentren initiiert und überwacht.

Für ca. 80% der Patient*innen kommt initial gemäß Leitlinie eine neurochirurgische Operation in Frage (37, 44). Die Erfolgchance einer vollständigen Resektion beträgt unter diesen rund 35-40%, sodass in vielen Fällen die Patient*innen im Verlauf eine systemische Therapie benötigen (17, 37). Von den Patient*innen erhalten nur ca. 5% eine Strahlentherapie, während bislang über 90% mit einer systemischen Chemotherapie behandelt werden (20, 44). Entscheidungsgrundlagen für die Wahl der weiteren Therapie sind insbesondere der Resektionsstatus (vollständig vs. partial/inoperabel) sowie der molekulare Tumorstatus (z. B. BRAF-V600E-Mutation vs. -Fusion). Eine zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wird bei geeignetem Mutationsstatus bevorzugt eingesetzt und kommt heutzutage bei 15-20% der Patient*innen zum Einsatz (4, 20). Dennoch erleiden rund 50% der Patient*innen auch unter zielgerichteter Therapie ein Rezidiv.

Die regelmäßige Diagnostik, die alle 3 Monate durchgeführt wird, umfasst Verlaufs-MRT des Schädels sowie klinisch-neurologische Untersuchungen (ggf. speziell augenärztlich/endokrinologisch je nach Tumorlokalisation).

Folgetherapien

Die Patient*innen erhalten im Krankheitsverlauf mitunter zahlreiche verschiedene Therapielinien. So wiesen die Patient*innen in der Studie FIREFLY-1 im Median drei (Spanne: bis zu zehn) vorherige Therapien auf und stellen damit eine stark vorbehandelte Patientengruppe dar, bei der eine individualisierte Therapie erforderlich ist. Genau an dieser Stelle kann Tovorafenib bei Patient*innen mit BRAF-positivem pLGG nach Versagen der Vorbehandlung eingesetzt werden, um die Zeit bis zum Erreichen des Erwachsenenalters zu überbrücken.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine

allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Nachfolgend werden die zuvor beschriebenen Patientenpopulationen, die Versorgungssituation sowie die bestehenden Therapiemöglichkeiten zusammengeführt, um den therapeutischen Bedarf herzuleiten und darzustellen, inwieweit dieser durch Tovorafenib gedeckt werden kann. Inhalte aus dem EU-Dossier wurden hierbei ebenfalls berücksichtigt.

Im Anschluss wird erläutert, warum Tovorafenib eine unverzichtbare Therapieoption darstellt und welche Versorgungssituation für die Patient*innen ohne den Einsatz von Tovorafenib zu erwarten wäre.

Deckung des ungedeckten Behandlungsbedarfs bei pLGG durch Tovorafenib

Nach einer neurochirurgischen Operation und gegebenenfalls einer Strahlentherapie stehen in Deutschland zur systemischen Behandlung des pLGG vor allem Chemotherapien zur Verfügung. Nur für wenige ausgewählte Patient*innen kommt eine zielgerichtete Therapie infrage. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Zweit- und Folgelinien liegen keine spezifischen Empfehlungen zur Therapie vor. Allgemein akzeptiert sind auch hier zielgerichtete Therapien, Chemo- und Strahlentherapie oder eine (erneute) Operation. Die verfügbaren zielgerichteten Optionen wie Everolimus, Vorasidenib sind auf seltene Subtypen des pLGG beschränkt, bzw. die Kombination Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sind auf spezifische Mutationstypen beschränkt. Entsprechend können sie nur bei einem kleinen Teil der Patient*innen eingesetzt werden, wobei nur Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, sowie Tovorafenib gezielt für pLGG mit BRAF-V600E-Mutation zugelassen sind. Tovorafenib ist darüber hinaus für weitere BRAF-Alterationen indiziert.

Eine groß angelegte Analyse von knapp 1.000 pLGG-Tumoren zeigte, dass etwas mehr als 50% der Patient*innen genetische BRAF-Veränderungen aufweisen, die mit Tovorafenib behandelbar sind (7). Dabei handelt es sich vor allem um KIAA1549:BRAF-Fusionen (etwa 35%) und seltener BRAF-V600E-Mutationen (17%). Für Patient*innen mit KIAA1549:BRAF-Fusion, der häufigsten BRAF-assoziierten Alteration, war bislang keine zugelassene zielgerichtete Therapie verfügbar. Die Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist in dieser Gruppe nicht zugelassen (50).

Breiter eingesetzte Chemotherapien mit unspezifischer antineoplastischer Wirkung sind mit erheblichen Toxizitäten und einer ungewissen Wirksamkeit verbunden. Zu den akuten therapiebedingten Nebenwirkungen zählen unter anderem Neutropenie, Anämie, Haarausfall und Erbrechen. Langfristig können schwerwiegende Komplikationen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzversagen oder Fruchtbarkeitsstörungen auftreten (51). Viele Kinder und Jugendliche benötigen mehrere Behandlungsanläufe, um eine Tumorkontrolle zu erreichen

(31). Besonders bei jüngeren Kindern unter 8 Jahren stellt der hierfür notwendige Einsatz eines dauerhaften Zugangs eine zusätzliche Belastung dar (52, 53).

Vor diesem Hintergrund gewinnt Tovorafenib (Ojemda) als neue zielgerichtete Therapieoption für eine größere Patient*innengruppe mit pLGG und BRAF-Veränderungen zunehmend an Bedeutung, vor allem für Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung. Tovorafenib 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.)“ (2).

Tovorafenib ist ein oral einzunehmender, potenter und selektiver Typ-II-Pan-RAF-Inhibitor, der die Blut-Hirn-Schranke überwindet und sowohl RAF-Monomere als auch Dimere hemmt (siehe auch Modul 2 Abschnitt 2.1.1 Angaben zum Wirkmechanismus).

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. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit findet sich in Modul 4A.

Damit steht mit Tovorafenib erstmals eine breit einsetzbare 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. Der Einsatz wird vor allem bei Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung erwartet, da hier keinerlei zielgerichtete Therapien existieren. Neben seinem breiten Einsatzspektrum überzeugt Tovorafenib durch ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil sowie eine kindgerechte, einmal wöchentliche orale Anwendung und kann nahrungsunabhängig eingenommen werden (2).

Stellenwert von Tovorafenib im Versorgungskontext

pLGG ist eine ernsthafte und potenziell lebensbedrohliche Krankheit, bei der neue Therapieoptionen insbesondere dann zur Verfügung stehen sollten, wenn etablierte Behandlungsansätze nicht vorhanden oder ausgeschöpft sind. Vor diesem Hintergrund ist es geboten, innovative Therapieoptionen wie Tovorafenib bereitzustellen.

Tovorafenib stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet und in der beschriebenen patientenindividuellen Therapiesituation eine relevante und unverzichtbare Therapieoption dar. Tovorafenib adressiert einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf und schließt eine Versorgungslücke, die durch bestehende Therapieoptionen nicht abgedeckt werden kann.

Ohne die Verfügbarkeit von Tovorafenib stellt sich die Versorgungssituation für Patient*innen im vorliegenden Anwendungsgebiet als erheblich eingeschränkt dar. Die betroffenen Patient*innen haben mitunter bereits eine Vielzahl von Therapien erhalten und es handelt sich somit um eine vorbehandelte Patientengruppe, für die bestehende Therapieoptionen weitgehend ausgeschöpft sind. Ohne Tovorafenib stehen in dieser Situation keine evidenzbasierten Therapieoptionen mehr zur Verfügung, sodass Patient*innen auf alternative Vorgehensweisen angewiesen wären, insbesondere auf eine konventionelle Chemotherapie, die erfahrungsgemäß mit einer höheren Therapietoxizität und dem Risiko bleibender Schäden verbunden sein kann, oder auf einen erneuten Einsatz bereits verwendeter zielgerichteter Therapien wie Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, dessen Wirksamkeit nach vorangegangenen Therapieversagen als unsicher einzuschätzen ist. Gerade wiederholte Rezidive führen zu einem langanhaltenden Behandlungs- und Monitoring-Aufwand, was sowohl für die Patient*innen als auch für deren Angehörige eine erhebliche Belastung darstellt. Ohne Tovorafenib besteht eine relevante Versorgungslücke. Es herrscht in der zuvor beschriebenen Therapiesituation faktisch Alternativlosigkeit, da keine weitere zielgerichtete Therapieoption verfügbar ist. Das Nicht-Vorhalten von Tovorafenib würde die Versorgung dieser Patient*innen daher wesentlich nachteilig berühren.

Das während des laufenden Zulassungsverfahrens vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigte Härtefallprogramm zu Tovorafenib unterstreicht zusätzlich den dringenden Versorgungsbedarf. Daher wurde Tovorafenib frühzeitig pLGG-Patient*innen zur Verfügung gestellt, um einen dringenden, bislang ungedeckten Versorgungsbedarf zu adressieren, der bisher nicht durch andere verfügbare Behandlungen gedeckt werden konnte.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Tovorafenib wird angewendet 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.)“ (2). Zur Beschreibung der Epidemiologie des pLGG im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Daten aus der

wissenschaftlichen Literatur herangezogen. Insgesamt liegt nur begrenzt belastbare Evidenz zur Prävalenz und Inzidenz des pLGG vor.

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) wurde 1980 gegründet und erfasst bundesweit alle malignen Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Bis 2008 wurden ausschließlich Patient*innen unter 15 Jahren dokumentiert (54). Im DKKR-Jahresbericht 2022 wird berichtet, dass eines von 1.350 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an einem Tumor des ZNS erkrankt. ZNS-Tumoren machen damit 24% aller erfassten Tumoren bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aus (55).

Detailliertere Daten zur Epidemiologie des pLGG in Deutschland liefert die Publikation von Gnekow et al. (2021) (44). Die Analyse basiert auf Daten des DKKR sowie auf drei konsekutiv durchgeführten multizentrischen Studien in deutschen Behandlungszentren. Die bundesweite HIT-LGG 1996-Studie startete am 01.10.1996 und wurde am 01.04.2004 von der europäischen SIOP-LGG 2004-Studie abgelöst. Daran anschließend dokumentierte das deutsche LGG-Register Patient*innen vom 01.04.2012 bis zum 31.12.2018. Diese Studien und Registererhebungen wurden prospektiv geplant und decken gemeinsam einen Zeitraum von über 22 Jahren ab. Eingeschlossen wurden zunächst Patient*innen bis einschließlich 15 Jahre; ab 2007 wurde das Einschlussalter auf bis zu 17 Jahre erweitert.

Zwischen 1996 und 2018 meldeten die teilnehmenden Zentren insgesamt 4.634 Patient*innen mit einer radiologischen oder histologischen Diagnose eines pLGG. Davon wurden 899 Patient*innen in der HIT-LGG 1996-Studie, 1.582 in der SIOP-LGG 2004-Studie und 1.836 im LGG-Register erfasst. Die Zahl der jährlich registrierten Patient*innen mit pLGG bis einschließlich 17 Jahren stieg im Beobachtungszeitraum von 60 Fällen im Jahr 1996 auf ein Maximum von 278 Fällen im Jahr 2016. Dieser Anstieg war auch in der Subgruppe der Patient*innen unter 15 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose deutlich sichtbar. Die steigenden Fallzahlen spiegeln sich auch im Anteil des pLGG an den ZNS-Tumoren wider: Vor dem Jahr 2000 machten pLGG etwa 30% aller im DKKR erfassten pädiatrischen ZNS-Tumoren aus. Seither ist die Zahl kontinuierlich gestiegen und liegt aktuell bei nahezu 50%. Dieser Anstieg lässt sich vor allem auf organisatorische Verbesserungen bei der Registrierung und Dokumentation zurückführen. Die über die Jahre hinweg konstanten Patientencharakteristika innerhalb der erfassten Kohorten sprechen gegen grundlegende Veränderungen in der tatsächlichen Epidemiologie des pLGG in Deutschland (44).

Inzidenz des pLGG

Daten zur jährlichen Inzidenz des pLGG bei Patient*innen unter 18 Jahren in Deutschland sind in der Veröffentlichung von Gnekow et al. (2021) dargestellt (44). Für die Berechnung der altersgruppenspezifischen Inzidenzraten wurden vom DKKR Bevölkerungsdaten aus den jeweiligen statistischen Landesämtern verwendet. Valide Inzidenzdaten für Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis einschließlich 17 Jahren liegen für den Zeitraum von 2009 bis 2018 vor.

In diesem Zeitraum schwankte die jährliche Inzidenzrate pro 100.000 Kinder und Jugendliche zwischen 1,58 im Jahr 2018 und 2,08 im Jahr 2016. Der Mittelwert über alle betrachteten Jahre

beträgt 1,86 pro 100.000 (siehe Tabelle 3-4) (4). Diese Werte liegen im Bereich der in anderen europäischen Ländern beobachteten Inzidenzen und deuten auf eine vergleichbare epidemiologische Situation hin (1, 44).

Tabelle 3-4: Inzidenzrate des pLGG von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Diagnosejahr	Inzidenzrate/100.000 Kinder und Jugendliche pro Jahr (<18 Jahre bei Diagnosestellung)
2009	1,79 ^a
2010	1,88 ^a
2011	1,66 ^a
2012	2,03 ^a
2013	1,92 ^a
2014	1,81 ^a
2015	1,95 ^a
2016	2,08 ^a
2017	1,90 ^a
2018	1,58 ^a
Mittelwert 2009-2018	1,86^b
a: Quelle: (44)	
b: Eigene Berechnung, siehe (56)	

Prävalenz des pLGG

Aufgrund des überwiegend chronischen Verlaufs von pLGG und der vergleichsweise hohen Langzeitüberlebensraten eignet sich die 10-Jahres-Prävalenz besonders gut zur Beschreibung der epidemiologischen Situation dieser Tumorerkrankung. Für Deutschland liegen derzeit keine direkten Daten zur 10-Jahres-Prävalenz von pLGG vor. Auf Basis der von Gnekow et al. (2021) veröffentlichten Inzidenzraten lässt sich diese jedoch ableiten (44).

Dazu wurden alle im Rahmen der LGG-Studien gemeldeten Erstdiagnosen von pLGG im Zeitraum von 2009 bis 2018 zusammengefasst. In diesen zehn Jahren wurden in Deutschland insgesamt 2.475 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis unter 18 Jahren mit pLGG diagnostiziert. Bezogen auf die durchschnittliche Bevölkerungszahl der unter 18-Jährigen in diesem Zeitraum ergibt sich daraus eine 10-Jahres-Prävalenz von 18,58 pro 100.000 Kinder und Jugendliche (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: 10-Jahres-Prävalenz des pLGG von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Diagnosejahr	Anzahl Neuerkrankungen ^a	Bevölkerungszahl (<18 Jahre) ^b
2009	243	13.481.693
2010	252	13.340.889
2011	221	13.142.952
2012	268	13.090.887
2013	250	13.075.529
2014	236	13.112.020
2015	258	13.325.677
2016	278	13.470.262
2017	256	13.538.146
2018	213	13.597.428
Summe/Mittelwert 2009-2018	2.475^c	13.317.548^c
<u>10-Jahres-Prävalenz/100.000</u>		<u>18,58^c</u>
a: Quelle: (44)		
b: Jeweils zum Stichtag 31.12. des angegebenen Jahres, Quelle: (57)		
c: Eigene Berechnung, siehe (56)		

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Im gesamten Beobachtungszeitraum der drei aufeinanderfolgenden Studien HIT-LGG 1996, SIOP-LGG 2004 sowie des deutschen LGG-Registers, wie von Gnekow et al. (2021) (44) berichtet, blieb das Geschlechterverhältnis der eingeschlossenen Patient*innen stabil. Das Verhältnis von männlich zu weiblich lag in allen drei Studienabschnitten konstant zwischen 1,10:1 und 1,15:1.

Auch das Alter bei Erstdiagnose zeigte über die Jahre hinweg nur geringe Schwankungen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 7,24 Jahre in der HIT-LGG 1996-Studie, 7,66 Jahre während der SIOP-LGG 2004-Periode und 7,63 Jahre im Registerzeitraum.

Die Altersverteilung innerhalb der Gesamtkohorte blieb ebenfalls weitgehend konstant: Etwa 5,0% der Patient*innen waren bei Diagnosestellung jünger als ein Jahr, 28,6% gehörten zur Altersgruppe von 1 bis unter 5 Jahren, 30,2% waren zwischen 5 und unter 10 Jahre alt, 31,9% zwischen 10 und einschließlich 15 Jahren, und 4,4% waren älter als 15 Jahre (44).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an.

Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tovorafenib	7-175	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
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Tovorafenib wird angewendet 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).“ (2). Für dieses Anwendungsgebiet liegen keine spezifischen epidemiologischen Daten vor. Daher wird die Zielpopulation für Tovorafenib schrittweise hergeleitet.

Die Herleitung erfolgt in fünf Schritten:

1. Berechnung der Anzahl der Patient*innen mit pLGG in Deutschland
2. Berechnung des Anteils der Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation
3. Berechnung des Anteils der Patient*innen, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben
4. Berechnung des Anteils der Patient*innen, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind
5. Berechnung des Anteils der Patient*innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Berechnung der Größe der Zielpopulation

Schritt 1: Patient*innen mit pLGG in Deutschland

Zur Berechnung der Untergrenze der Patient*innen mit pLGG im Alter von 0 bis unter 18 Jahren in Deutschland wird die in Abschnitt Inzidenz des pLGG hergeleitete mittlere 1-Jahres-Inzidenzrate von 1,86 pro 100.000 Kinder und Jugendliche verwendet. Diese Rate wird auf die für das Jahr 2026 geschätzte Bevölkerungszahl von 13.721.500 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewandt, basierend auf Variante 1 der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (58). Daraus ergibt sich für das Jahr 2026 eine **Untergrenze von 255 Patient*innen** im Alter von 0 bis unter 18 Jahren.

Diese Zahl umfasst auch Patient*innen unter 6 Monaten, die nicht vom Anwendungsgebiet erfasst sind, und stellt somit eine Überschätzung dar. Im Alter unter einem Jahr werden 4,6% bis 6,1% der Patient*innen neu diagnostiziert. Genauere Angaben zur Verteilung innerhalb dieser Altersgruppe liegen jedoch nicht vor (44, S. 115).

Für die Berechnung der Obergrenze wird die in Abschnitt Prävalenz des pLGG hergeleitete 10-Jahres-Prävalenz von 18,58 pro 100.000 Kinder und Jugendliche herangezogen und ebenfalls auf die für 2026 geschätzte Bevölkerungszahl angewendet. Anschließend wird der Anteil verstorbener Patient*innen herausgerechnet. Dafür wird der Mittelwert der von Gnekow et al. (2021) berichteten 10-Jahres-Überlebensraten verwendet, der bei 95% liegt (HIT-LGG 1996-Register: 93,7%; SIOP-LGG 2004-Register: 96,2%). Das LGG-Register wurde aufgrund der kurzen medianen Beobachtungszeit von 3,8 Jahren nicht berücksichtigt (44, S. 119).

Für das Jahr 2026 ergibt sich daraus eine **Obergrenze von 2.421 Patient*innen** mit pLGG. Diese Berechnung berücksichtigt auch Patient*innen, die zum Ende des Erhebungszeitraums (2018) bereits 18 Jahre oder älter waren.

Schritt 2: Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation

Zur Ableitung des Anteils an Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation wird die Publikation von Ryall et al. (2020) herangezogen (7). Die Analyse basiert auf Daten von insgesamt 1.037 Patient*innen mit pLGG. Davon wurden 976

Patient*innen unter 19 Jahren zwischen 1986 und 2017 am Hospital for Sick Children in Toronto, Kanada, betreut und behandelt. Zusätzlich wurden 61 weitere Patient*innen mit seltenen molekularen Alterationen in die Stichprobe aufgenommen. Diese wurden am St. Jude Children's Hospital, dem Children's Hospital of Philadelphia sowie am Memorial Sloan Kettering Cancer Center behandelt.

Für 477 dieser Fälle, die zwischen 2000 und 2017 diagnostiziert wurden, lag ausreichend Gewebematerial für molekulare Analysen vor. In dieser Stichprobe wurden folgende BRAF-bezogenen Alterationen identifiziert:

- KIAA1549:BRAF-Fusion: 166 Fälle (34,80%)
- BRAF-V600E-Mutation: 79 Fälle (16,56%)
- Weitere BRAF-Fusionen: 4 Fälle (0,84%)
- BRAF-V600-Insertion (2 Fälle) und BRAF-SNV (1 Fall): 0,63% (7, S. 572)

Insgesamt lag somit bei 52,83% der Patient*innen eine BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder eine BRAF-V600-Mutation vor. Angewendet auf die in Schritt 1 berechneten Patientenzahlen ergibt sich daraus eine **Untergrenze von 135 Patient*innen** und eine **Obergrenze von 1.279 Patient*innen** mit pLGG und einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation in Deutschland.

Schritt 3: Patient*innen, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben

Spezifische Daten zum Anteil der Patient*innen mit pLGG und einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben, liegen nicht vor. Anhand der Publikation von Gnekow et al. (2021) lässt sich jedoch der Anteil der Patient*innen mit pLGG bestimmen, die zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups eine nicht-chirurgische Therapie erhalten hatten (44).

Für die folgende Ableitung wurde ausschließlich auf das LGG-Register zurückgegriffen. Dieses bildet im Vergleich zu früheren deutschen LGG-Kohorten nicht nur den aktuellsten Therapiestandard ab, sondern umfasst auch ein breiteres Altersspektrum von 0 bis unter 18 Jahren. Frühere Registerstudien beschränkten sich hingegen auf Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren.

Im LGG-Register wurden insgesamt 1.836 Patient*innen dokumentiert. Während des gesamten Beobachtungszeitraums begannen 449 Patient*innen eine nicht-chirurgische Therapie. Davon erhielten 364 Patient*innen eine Chemotherapie in der Erstlinie, was einem Anteil von 81,07% entspricht. Weitere 85 Patient*innen wurden mit einer Radiotherapie behandelt (44, S. 116).

Für die Berechnung der Untergrenze wurden nur Patient*innen berücksichtigt, die innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung eine nicht-chirurgische Therapie begonnen hatten. Innerhalb dieses Zeitraums erhielten 314 Patient*innen eine solche Behandlung, davon 197 innerhalb der ersten drei Monate und 117 zwischen dem dritten Monat und einem Jahr nach Diagnose. Diese Zahlen beinhalten auch Patient*innen, die in der Erstlinie eine Radiotherapie erhielten. Da das Anwendungsgebiet jedoch ausschließlich Patient*innen mit mindestens einer

systemischen Vorthherapie umfasst, wurde für die Untergrenze nur der Anteil von 81,07% an Chemotherapie-Erstlinienbehandlungen berücksichtigt. Daraus ergibt sich eine Zahl von 255 Patient*innen, was 13,89% der Gesamtpopulation entspricht. Bezogen auf die in Schritt 2 berechnete Zahl der neu diagnostizierten Kinder und Jugendlichen mit pLGG und einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation ergibt sich für das Jahr 2026 eine **Untergrenze von 19 Patient*innen**, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben.

Für die Berechnung der Obergrenze wurden alle 449 Patient*innen (24,46% der Gesamtpopulation) berücksichtigt, die im LGG-Register im gesamten Beobachtungszeitraum eine nicht-chirurgische Therapie begonnen hatten (44, S. 116). Auf das Herausrechnen der Patient*innen, die in der Erstlinie eine Radiotherapie erhielten, wurde verzichtet. Damit wird auch die Gruppe erfasst, die möglicherweise in späteren Therapielinien eine Chemotherapie erhalten hat. Bezogen auf die in Schritt 2 berechnete Zahl der Kinder und Jugendlichen mit pLGG und einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation ergibt sich für das Jahr 2026 eine **Obergrenze von 313 Patient*innen**.

Schritt 4: Patient*innen, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind

Die Berechnung der Untergrenze basiert auf dem in der Publikation von Kandels et al. (2020) berichteten 3-Jahres-PFS. Die Daten stammen aus dem SIOP-LGG 2004-Register. Dort wurde für Patient*innen nach einer erstmaligen Chemotherapie ein 3-Jahres-PFS von 65,70% berichtet (19, S. 3479). Umgekehrt bedeutet dies, dass 34,30% der Patient*innen innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv oder einen Progress erlitten oder verstarben. Angewendet auf die in Schritt 3 ermittelte Zahl der Kinder und Jugendlichen mit pLGG und einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben, ergibt sich für das Jahr 2026 eine **Untergrenze von 7 Patient*innen**. Diese Zahl basiert auf dem 3-Jahres-PFS und stellt somit eine Überschätzung der tatsächlichen Anzahl an Patient*innen, die progredient sind, dar.

Für die Berechnung der Obergrenze wird das in der Publikation von Gnekow et al. (2012) berichtete 10-Jahres-PFS herangezogen. Die Langzeitdaten stammen aus dem HIT-LGG 1996-Register. Dort wurde für Patient*innen nach Chemotherapie ein 10-Jahres-PFS von 44,00% beobachtet (59, S. 1265). Daraus ergibt sich, dass 56,00% der Patient*innen innerhalb von zehn Jahren einen Progress erlitten oder verstarben. Angewendet auf die in Schritt 3 ermittelte Zielpopulation ergibt sich für das Jahr 2026 eine **Obergrenze von 175 Patient*innen** mit pLGG und einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.

Schritt 5: Patient*innen in der GKV

Der Anteil der Patient*innen in der GKV innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird auf Basis der Anzahl der GKV-Versicherten und der aktuellen Bevölkerungszahl berechnet. Im Februar 2026 waren 74.442.813 Personen in der GKV versichert (60, S. 13). Laut dem Statistischen Bundesamt lebten zum Stichtag 31.09.2025 insgesamt 83.497.147 Menschen in Deutschland (61).

Daraus ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten von 89,16%. Angewendet auf die zuvor berechnete Zielpopulation ergibt sich eine Anzahl von 6 bis 156 GKV-Patient*innen.

Zusammenfassende Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-7 wird, ausgehend von der Inzidenz und der 10-Jahres-Prävalenz des pLGG und der unter Schritt 2 bis Schritt 5 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-6 und Tabelle 3-9 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patient*innen bzw. der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation berechnet. Für die Therapie mit Tovorafenib 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.)“, wird eine Anzahl von **6 bis 156 GKV-Patient*innen** geschätzt.

Tabelle 3-7: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Ableitungsschritt	Anteil (%)	Anzahl Patienten
Schritt 1: Patient*innen mit pLGG in Deutschland	100%	255-2.421
Schritt 2: Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation	52,83%	135-1.279
Schritt 3: Patient*innen, die bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten haben	13,89%- 24,46%	19-313
Schritt 4: Patient*innen, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind	34,30%- 56,00%	7-175
Schritt 5: Patient*innen in der GKV	89,16%	6-156
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; pLGG: Pädiatrisches niedrig-gradiges Gliom Quelle: (56)		

Separate Betrachtung von Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation

Die hergeleiteten 6 bis 156 GKV-Patient*innen beziehen sich auf das gesamte Anwendungsgebiet von Tovorafenib. Wie in diesem Dossier dargelegt, findet Tovorafenib jedoch überwiegend Anwendung in der Patientengruppe mit hohem therapeutischem Bedarf, also bei Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung. Daher ist es für die Einordnung sowie für künftige wirtschaftliche Betrachtungen von Tovorafenib (z. B. in Bezug auf den Budget-Impact) wesentlich, diese relevante Gruppe separat zu betrachten (siehe auch Abschnitt 3.3.5).

Für eine Annäherung dazu wird die hergeleitete Zielpopulation entsprechend in BRAF-Fusion oder -Umlagerung und BRAF V600 unterteilt. Basierend auf der Herleitung aus Schritt 2 kann ein Anteil von 67,46 % für Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung und ein Anteil von 32,54 % für Patient*innen mit BRAF V600-Mutation angenommen werden.

Wendet man diese prozentualen Anteile auf die hergeleiteten 6 bis 156 GKV Patient*innen im gesamten Anwendungsgebiet an, ergibt sich folgendes Bild:

- BRAF-Fusion oder -Umlagerung: 4 bis 105 GKV Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind
- BRAF V600-Mutation: 2 bis 51 GKV Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Tovorafenib ist ein Arzneimittel für seltene Leiden und die erste Therapie im betrachteten Anwendungsgebiet 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.)“. Hinsichtlich des Anwendungsgebietes und der Aktualität des Verfahrens sind die Nutzenbewertungen der Kombination aus Dabrafenib/Trametinib zur Behandlung von pädiatrischen Patient*innen ab einem Alter von einem Jahr mit einem pLGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen, am ehesten geeignet, um die Herleitung der Patientenzahlen gegenüber früheren Beschlüssen einzuordnen. Dort legte der G-BA eine Zielpopulation von ca. 6-91 Patient*innen fest (62, 63), welches eine größere Spanne als die GKV-Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation für Tovorafenib darstellt. Das prinzipielle Vorgehen zur Herleitung der Patientenzahlen von Tovorafenib deckt sich aber weitestgehend mit dem Vorgehen der Verfahren zu Dabrafenib/Trametinib. Der G-BA ist dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers von Dabrafenib/Trametinib gefolgt und legt dem Beschluss die im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde (62, 63).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wird auf Grundlage der von Gnekow et al. (2021) beobachteten konstanten Inzidenz- und Prävalenzraten in den vergangenen Jahren (44) auch für die kommenden fünf Jahre nicht mit einer Veränderung der epidemiologischen Fallzahlen gerechnet.

Zur Berechnung der Patientenzahlen für die Jahre 2027 bis 2031 wurde die für das Jahr 2026 ermittelte Zielpopulation innerhalb der GKV als Ausgangspunkt verwendet. Auf dieser Basis wurden die Inzidenz und die 10-Jahres-Prävalenz für das Anwendungsgebiet von Tovorafenib berechnet.

Für die Untergrenze wurde eine Inzidenzrate von 0,04 pro 100.000 angenommen. Für die Obergrenze wurde eine 10-Jahres-Prävalenz von 1,14 pro 100.000 zugrunde gelegt. Beide Werte beziehen sich auf „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 berechneten Raten wurden auf die jeweils geschätzten Bevölkerungszahlen der Jahre 2027 bis 2031 übertragen.

Die daraus resultierenden Ergebnisse sind in Tabelle 3-8 dargestellt. Da die Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation weitestgehend stabil ist, wird auf eine separate Darstellung abhängig vom Mutationsstatus verzichtet.

Tabelle 3-8: Änderung der Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation von 2027-2031

Jahr	Geschätzte Bevölkerung ^a	Anzahl Patient*innen in der GKV ^b
2027	13.603.700	6-155
2028	13.472.300	6-153
2029	13.360.200	6-152
2030	13.236.900	6-150
2031	13.113.400	6-149
a: Quelle: (58) b: Quelle: (56) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

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			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patient*innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sowie die Aufteilung der beiden Patientengruppen, ergibt sich aus der Berechnung der Zielpopulation, diese wird in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

Mit Tovorafenib steht eine neue zielgerichtete Therapieoption für Patient*innen mit pLGG mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation zur Verfügung, deren Erkrankung nach einer oder mehreren systemischen Therapien progredient ist. Tovorafenib zeigt ein günstiges Wirksamkeits- und handhabbares Sicherheitsprofil, eine kindgerechte, einmal wöchentliche orale Anwendung sowie eine nachgewiesene Verbesserung bzw. 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.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der zulassungsrelevanten Studie FIREFLY-1 kann der Zusatznutzen von Tovorafenib für die gesamte Zielpopulation formal nicht quantifiziert werden. Die Aussagesicherheit wird als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Unter zusätzlicher Berücksichtigung des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen in der BRAF-Fusion oder -Umlagerung und des damit verbundenen dringenden Bedarfs an zielgerichteten Therapieoptionen bei Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung ergibt sich für diese Patientengruppe ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in mindestens beträchtlichem Ausmaß. Weitere Ausführungen zum Zusatznutzen sind Modul 4A zu entnehmen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Beschreibung der Erkrankung wurden relevante Passagen aus dem EU-Dossier (Abschnitt 2.1 *Characterisation of the medical condition to be treated, prevented or diagnosed*) zu Tovorafenib aus dem Englischen übersetzt und durch zusätzliche Informationen ergänzt. Für die Darstellung des therapeutischen Bedarfs wurden neben wissenschaftlicher Literatur aus peer-reviewed Journals auch Behandlungsempfehlungen, Fachinformationen sowie das EU-Dossier zu Tovorafenib berücksichtigt.

Zur Identifikation epidemiologischer Daten zur Prävalenz und Inzidenz des pLGG sowie zur Ableitung der Zielpopulation wurde eine orientierende Internetrecherche durchgeführt. Die dabei identifizierten und zur Berechnung herangezogenen Daten stammen aus öffentlich zugänglichen Publikationen. Für die Bestimmung der Anzahl an Patient*innen in der GKV wurden die aktuellsten verfügbaren Kennzahlen zu GKV-Versicherten sowie die Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. Ipsen Pharma. Dossier of the Joint Clinical Assessment (JCA) of a Medicinal Product (MP): Tovorafenib (Ojemda®) Ipsen Pharma, Code: JCA-MP-2024-06, Version 0.3, Date submitted: 5 December 2025.
2. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Ojemda (Tovorafenib) 100 mg Filmtabletten/25 mg/mL Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension. Stand: April 2026.
3. Dana Farber Cancer Institute. What Makes a Brain Tumor High-Grade or Low-Grade? 2019. Verfügbar unter: <https://blog.dana-farber.org/insight/2018/04/makes-brain-tumor-high-grade-low-grade/>. [Zugriff am: 19.03.2026]

4. Yiallourous M, Tallen G, Gnekow A, Kandels D. Niedriggradig maligne Gliome (Kurzinformation) - Kinderkrebsinfo. 2022.
5. Ryall S, Tabori U, Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):30. DOI: 10.1186/s40478-020-00902-z
6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
7. 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
8. Rios JD, Velummailum R, Bennett J, Nobre L, Tsang DS, Bouffet E, et al. Clinical and economic impact of molecular testing for BRAF fusion in pediatric low-grade Glioma (Supplementary Document). *BMC Pediatr.* 2022;22(1):13. DOI: 10.1186/s12887-021-03069-1
9. Jones DT, Kocialkowski S, Liu L, Pearson DM, Backlund LM, Ichimura K, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res.* 2008;68(21):8673-7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2097
10. Myung JK, Cho H, Park CK, Kim SK, Lee SH, Park SH. Analysis of the BRAF(V600E) Mutation in Central Nervous System Tumors. *Transl Oncol.* 2012;5(6):430-6. DOI: 10.1593/tlo.12328
11. Brandner S, von Deimling A. Diagnostic, prognostic and predictive relevance of molecular markers in gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41(6):694-720. DOI: 10.1111/nan.12246
12. Synhaeve NE, van den Bent MJ, French PJ, Dinjens WNM, Atmodimedjo PN, Kros JM, et al. Clinical evaluation of a dedicated next generation sequencing panel for routine glioma diagnostics. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):126. DOI: 10.1186/s40478-018-0633-y
13. Stokland T, Liu JF, Ironside JW, Ellison DW, Taylor R, Robinson KJ, et al. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702). *Neuro Oncol.* 2010;12(12):1257-68. DOI: 10.1093/neuonc/noq092
14. Perwein T, Gielen GH, Kandels D, Bison B, Karremann M, Kühn A, et al. LGG-32. Malignant transformation of pediatric lo-grade glioma to secondary high-grade glioma - Report from the german brain tumor studies. *Neuro Oncol.* 2024;26(Suppl 4):0. DOI: 10.1093/neuonc/noae064.424
15. 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
16. Krishnatry R, Zhukova N, Guerreiro Stucklin AS, Pole JD, Mistry M, Fried I, et al. Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: A population-based study. *Cancer.* 2016;122(8):1261-9. DOI: 10.1002/cncr.29907
17. Gnekow AK, Kandels D, Tilburg CV, Azizi AA, Opocher E, Stokland T, et al. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr.* 2019;231(3):107-35. SIOP-E BTG

- und GPOH Empfehlungen für die Diagnose und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem niedriggradigen Gliom. DOI: 10.1055/a-0889-8256
18. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). 2024.
 19. Kandels D, Pietsch T, Bison B, Warmuth-Metz M, Thomale U-W, Kortmann R-D, et al. Loss of efficacy of subsequent nonsurgical therapy after primary treatment failure in pediatric low-grade glioma patients—Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *International Journal of Cancer*. 2020;147(12):3471-89. DOI: 10.1002/ijc.33170
 20. 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
 21. Rutkowski S, Pfister S, Frühwald M, Fleischhack G, Korinthenberg R, Bison B, et al. Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter - Gemeinsame S1-Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-Reg.-Nr. 025/022 Version Juni 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-0221_S1_Leitsymptome-Diagnostik-ZNS-Tumoren-Kinder-Jugendliche_2024-06.pdf. [Zugriff am: 19.03.2026]
 22. Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol*. 2009;24(11):1397-408. DOI: 10.1177/0883073809342005
 23. Armstrong GT, Conklin HM, Huang S, Srivastava D, Sanford R, Ellison DW, et al. Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2011;13(2):223-34. DOI: 10.1093/neuonc/noq178
 24. Traunwieser T, Kandels D, Pauls F, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Bison B, et al. Long-term cognitive deficits in pediatric low-grade glioma (LGG) survivors reflect pretreatment conditions-report from the German LGG studies. *Neurooncol Adv*. 2020;2(1):vdaa094. DOI: 10.1093/noajnl/vdaa094
 25. Liu APY, Hastings C, Wu S, Bass JK, Heitzer AM, Ashford J, et al. Treatment burden and long-term health deficits of patients with low-grade gliomas or glioneuronal tumors diagnosed during the first year of life. *Cancer*. 2019;125(7):1163-75. DOI: 10.1002/cncr.31918
 26. Metzger S, Weiser A, Gerber NU, Otth M, Scheinemann K, Krayenbuhl N, et al. Central nervous system tumors in children under 5 years of age: a report on treatment burden, survival and long-term outcomes. *J Neurooncol*. 2022;157(2):307-17. DOI: 10.1007/s11060-022-03963-3
 27. Ris MD, Leisenring WM, Goodman P, Di C, Noll J, Levy W, et al. Neuropsychological and socioeconomic outcomes in adult survivors of pediatric low-grade glioma. *Cancer*. 2019;125(17):3050-8. DOI: 10.1002/cncr.32186
 28. Chen D, Zhu J, Xu Q, Wang F, Ji C, Di H, et al. The role of informal caregivers for patients with glioma: a systematic review and meta-synthesis of qualitative studies. *Ann Transl Med*. 2021;9(12):1020. DOI: 10.21037/atm-21-2761
 29. Zahid N, Enam SA, Martensson T, Azam I, Mushtaq N, Moochhala M, et al. Factors associated with changes in the quality of life and family functioning scores of primary caregivers of children and young people with primary brain tumors in Karachi, Pakistan: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):389. DOI: 10.1186/s12887-024-04867-z
 30. O'Hare P, Cooney T, de Blank P, Gutmann DH, Kieran M, Milde T, et al. Resistance, rebound, and recurrence regrowth patterns in pediatric low-grade glioma treated by

- MAPK inhibition: A modified Delphi approach to build international consensus-based definitions—International Pediatric Low-Grade Glioma Coalition. *Neuro Oncol.* 2024;26(8):1357-66. DOI: 10.1093/neuonc/noae074
31. 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
 32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Committee Papers - Dabrafenib with trametinib for treating BRAF V600E mutation-positive glioma in children and young people aged 1 to 17 [ID5104]. 2024. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta977/evidence/committee-papers-pdf-13430212093>. [Zugriff am: 19.03.2026]
 33. Greuter L, Guzman R, Soleman J. Pediatric and Adult Low-Grade Gliomas: Where Do the Differences Lie? *Children (Basel).* 2021;8(11). DOI: 10.3390/children8111075
 34. Zelt S, Cooney T, Yu S, Daral S, Krebs B, Markan R, et al. Disease burden and healthcare utilization in pediatric low-grade glioma: A United States retrospective study of linked claims and electronic health records. *Neurooncol Pract.* 2024;11(5):583-92. DOI: 10.1093/nop/npae037
 35. Nwachukwu CR, Youland RS, Chioreso C, Wetjen N, NageswaraRao A, Keating G, et al. Health related quality of life (HRQOL) in long-term survivors of pediatric low grade gliomas (LGGs). *J Neurooncol.* 2015;121(3):599-607. DOI: 10.1007/s11060-014-1673-1
 36. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter. S1-Leitlinie. Stand: 10/2018. AWMF- Registernummer: 025/024. 2018.
 37. Kelety T, Thomale UW, Kandels D, Schuhmann MU, El Damaty A, Krauss J, et al. Adaption of neurosurgical resection patterns for pediatric low-grade glioma spanning two decades-Report from the German LGG-studies 1996-2018. *Cancer Med.* 2024;13(12):e7417. DOI: 10.1002/cam4.7417
 38. Manoharan N, Liu KX, Mueller S, Haas-Kogan DA, Bandopadhyay P. Pediatric low-grade glioma: Targeted therapeutics and clinical trials in the molecular era. *Neoplasia.* 2023;36:100857. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100857
 39. TEVA GmbH. Fachinformation: Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information Juni 2024.
 40. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (medac). Fachinformation: Cecenu® 40 mg Kapsel (Lomustin). Stand der Information: Januar 2026.
 41. Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, Johanson C, Siegal T, Smith QR, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2295-305. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.9861
 42. Ater JL, Zhou T, Holmes E, Mazewski CM, Booth TN, Freyer DR, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2641-7. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.6054
 43. Ajithkumar T, Taylor R, Kortmann RD. Radiotherapy in the Management of Paediatric Low-Grade Gliomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019;31(3):151-61. DOI: 10.1016/j.clon.2018.11.032
 44. Gnekow AK, Kandels D, Pietsch T, Bison B, Warmuth-Metz M, Thomale UW, et al. Doubling Recruitment of Pediatric Low-grade Glioma within Two Decades does not change Outcome - Report from the German LGG Studies. *Klin Padiatr.*

- 2021;233(3):107-22. Verdopplung der Rekrutierungszahl niedrig-gradiger Gliome des Kindes- und Jugendalters innerhalb von 20 Jahren ändert die Überlebenschancen nicht. DOI: 10.1055/a-1471-5897
45. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Finlee® 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: November 2025.
46. Les Laboratoires Servier. Fachinformation: Vorangio® 10 mg Filmtabletten (Vorasidenib). Stand der Information: September 2025.
47. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2023;389(7):589-601. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194
48. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765-73. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710
49. Evans L, Trinder S, Dodgshun A, Eisenstat DD, Whittle JR, Hansford JR, et al. IDH-mutant gliomas in children and adolescents - from biology to clinical trials. *Front Oncol.* 2024;14:1515538. DOI: 10.3389/fonc.2024.1515538
50. Talloa D, Triarico S, Agresti P, Mastrangelo S, Attina G, Romano A, et al. BRAF and MEK Targeted Therapies in Pediatric Central Nervous System Tumors. *Cancers (Basel).* 2022;14(17). DOI: 10.3390/cancers14174264
51. Day One Biopharmaceuticals Inc. Rethink pLGG - About pLGG 2025. Verfügbar unter: <https://www.rethinkplgg.com/hcp/about-pLGG>. [Zugriff am: 19.03.2026]
52. Beck O, Muensterer O, Hofmann S, Rossmann H, Poplawski A, Faber J, et al. Central Venous Access Devices (CVAD) in Pediatric Oncology Patients-A Single-Center Retrospective Study Over More Than 9 Years. *Front Pediatr.* 2019;7:260. DOI: 10.3389/fped.2019.00260
53. Ullman AJ, Gibson V, Takashima MD, Kleidon TM, Schults J, Saiyed M, et al. Pediatric central venous access devices: practice, performance, and costs. *Pediatr Res.* 2022;92(5):1381-90. DOI: 10.1038/s41390-022-01977-1
54. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR). Deutsches Kinderkrebsregister - Übersicht. 2025. Verfügbar unter: <https://www.kinderkrebsregister.de/dkk/uebersichts/uebersicht.html>. [Zugriff am: 19.03.2026]
55. Ronckers CM, Spix C, Grabow D, Erdmann F. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2022 (1980-2021). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2025. Verfügbar unter: https://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkk/pdf/jb/jb2022/JB_2022_final.pdf. [Zugriff am: 19.03.2026]
56. Ipsen Pharma GmbH. Tovorafenib: Berechnung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet. 2026.
57. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Stand: 18.03. 2026. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12411-0005/table-toolbar>. [Zugriff am: 18.03.2026]
58. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Stand: 18.03.2026. 2026. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12421-0002/table-toolbar>. [Zugriff am: 18.03.2026]

59. Gnekow AK, Falkenstein F, von Hornstein S, Zwiener I, Berkefeld S, Bison B, et al. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncol.* 2012;14(10):1265-84. DOI: 10.1093/neuonc/nos202
60. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Februar 2026. Stand: 02.03.2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2026.pdf. [Zugriff am: 18.03.2026]
61. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stand 19. Dezember. 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>. [Zugriff am: 18.03.2026]
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dabrafenib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr, niedriggradig (LGG)/ höhergradig (HGG) nach mind. 1 Vortherapie; Kombination mit Trametinib). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6861/2024-10-17_AM-RL-XII-XIIa_Dabrafenib_D-1055_BAnz.pdf. [Zugriff am: 19.03.2026]
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trametinib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr, niedriggradig (LGG)/ höhergradig (HGG) nach mind. 1 Vortherapie; Kombination mit Dabrafenib). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6862/2024-10-17_AM-RL-XII-XIIa_Trametinib_D-1056_BAnz.pdf. [Zugriff am: 19.03.2026]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch

Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
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.)	Oral, kontinuierlich 1 x wöch. 125-600 mg	52,1 Wochen	1 Tag	52,1 Tage
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i> BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; mg: Milligramm; wöch.: Wöchentlich					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tovorafenib wird angewendet 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.)“ (1). Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-10 entsprechen den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von Tovorafenib (1).

Tovorafenib sollte kontinuierlich einmal wöchentlich oral verabreicht werden – entweder als Suspension oder in Form von Filmtabletten. Die Behandlung mit Tovorafenib sollte einmal wöchentlich fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet, kein klinischer Nutzen mehr besteht oder eine nicht tolerierbare Toxizität auftritt. Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht definiert. Für Berechnungszwecke wird daher von einer Behandlungsdauer von einem Jahr mit 365 Tagen ausgegangen.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
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.)	52,1 Tage	300 ^a -600 mg (1 x wöch.)	15.630-31.260 mg
a: Verwurf berücksichtigt BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; mg: Milligramm; wöch.: Wöchentlich				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Verbrauch von Tovorafenib

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient*in basiert auf den Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation, sowie auf der angenommenen Behandlungsdauer und der daraus abgeleiteten Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr. Für die Berechnung wurde eine Kombination aus Wirkstärke und Packungsgröße gewählt, die sowohl der Therapie als auch den Bedürfnissen der Patient*innen entspricht. Dabei wurde berücksichtigt, welche Variante die niedrigsten Arzneimittelkosten pro Behandlungstag verursacht.

Tovorafenib ist für Patient*innen ab einem Alter von 6 Monaten zugelassen und wird Körperoberflächen (KOF)-basiert dosiert. Die empfohlene Dosis beträgt 380 mg/m² einmal wöchentlich. Für Patient*innen mit einer KOF unter 0,30m² liegt keine Dosierungsempfehlung vor. Die niedrigste empfohlene Dosis gilt für Patient*innen mit einer KOF zwischen 0,30 und 0,35 m² und beträgt 125 mg einmal wöchentlich. Die maximale empfohlene Dosis liegt bei 600 mg einmal wöchentlich und wird für Patient*innen mit einer KOF ab 1,40 m² empfohlen.

Tovorafenib kann entweder als Suspension oder als Filmtablette eingenommen werden. Für Patient*innen, die nicht schlucken können oder eine KOF unter 0,9 m² aufweisen, wird die orale Suspension empfohlen (1).

Tovorafenib als Suspension

Die Suspension wird in Glasflaschen mit 300 mg Wirkstoff in Pulverform zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen abgegeben (Wirkstärke: 25 mg/mL). Jede Flasche ist für eine Einzeldosis bis zu 300 mg vorgesehen und für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Wenn zwei Flaschen benötigt werden, ist die Gesamtdosis gleichmäßig auf beide aufzuteilen. Die KOF-abhängige Dosierungsempfehlung für die Suspension ist in Tabelle 3-12 dargestellt.

Je nach Körperoberfläche der Patient*in ergibt sich bei 52,1 wöchentlichen Gaben ein Jahresverbrauch von 15.630 bis 31.260 mg Tovorafenib pro Patient*in.

Tabelle 3-12: Dosierungsempfehlung Tovorafenib orale Suspension

Körperoberfläche	Volumen ^a	Empfohlene Dosierung orale Suspension (1x wöch.)	Anzahl Flaschen (1x wöch.)
0,30-0,35 m ²	5 mL	125 mg	1
0,36-0,42 m ²	6 mL	150 mg	1
0,43-0,48 m ²	7 mL	175 mg	1
0,49-0,54 m ²	8 mL	200 mg	1
0,55-0,63 m ²	9 mL	225 mg	1
0,64-0,77 m ²	11 mL	275 mg	1
0,78-0,83 m ²	12 mL	300 mg	1
0,84-0,89 m ²	14 mL	350 mg	2
0,90-1,05 m ²	15 mL	375 mg	2
1,06-1,25 m ²	18 mL	450 mg	2
1,26-1,39 m ²	21 mL	525 mg	2
≥1,40 m ²	24 mL	600 mg	2
a: Die maximale Dosis per Flasche beträgt 300 mg (12 mL). m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; mL: Milliliter; wöch.: Wöchentlich Quelle: (1)			

Tovorafenib als Filmtablette

Tovorafenib zur Anwendung als Filmtablette wird in Form von Tabletten mit jeweils 100 mg Wirkstoff abgegeben. Die KOF-abhängige Dosierungsempfehlung für Tovorafenib in Tablettenform ist in Tabelle 3-13 dargestellt. Je nach KOF der Patientin oder des Patient*innen werden pro Gabe 4 bis 6 Filmtabletten verabreicht. Bei 52,1 jährlichen Gaben ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 20.840 bis 31.260 mg Tovorafenib pro Patient*in.

Tabelle 3-13: Dosierungsempfehlung Tovorafenib Filmtabletten

Körperoberfläche	Empfohlene Dosierung Filmtabletten (1x wöch.)	Anzahl Tabletten (1x wöch.)
0,90-1,12 m ²	400 mg	4
1,13-1,39 m ²	500 mg	5
≥1,40 m ²	600 mg	6
m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; wöch.: Wöchentlich Quelle: (1)		

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung, AvP (brutto) (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tovorafenib (Ojemda)	4.873,86 € (25 mg/mL Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension, 300 mg/12 mL), PZN: 20319525	4.594,34€ (4.873,86-1,77 ^a - 277,75 ^b)
Tovorafenib (Ojemda)	38.917,86 € (100 mg Filmtabletten, 24 Stück), PZN: 20319494	36.694,08€ (38.917,86 € - 1,77 ^a -2.222,01 ^b)
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel b: Rabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 Stand Lauer-Taxe: 15.05.2026 Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; mL: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellen die Apothekenabgabepreise zu Patient*innen- und therapiegerechten Packungen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 15.05.2026 der Lauer-Taxe).

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V

Alle Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung

sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
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.)	Keine über den üblichen Verlauf hinausgehenden zusätzlich notwendigen und/oder sonstigen GKV-Leistungen	0	0
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt:

„Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der

notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.“ (2).

Bei Tovorafenib muss laut Fachinformation vor Beginn der Behandlung eine BRAF-Fusion, -Umlagerung oder eine BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. Es ist davon auszugehen, dass diese Testung routinemäßig im Rahmen der Standarddiagnostik bei Patient*innen mit pLGG erfolgt und somit unabhängig von der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels durchgeführt wird. Vor diesem Hintergrund erfolgt keine gesonderte Ausweisung dieser Leistungsposition. Zur Einordnung der Relevanz, Bedeutung im Therapiegebiet und Logistik der genetischen Testung wird auf die Abschnitte 3.2.1 und 3.3.6 verwiesen.

Darüber hinaus empfiehlt die Fachinformation zur Behandlung mit Tovorafenib die regelmäßige Überwachung der Leberwerte, das Beobachten neuer oder sich verschlechternder Hautreaktionen sowie das Monitoring von Anzeichen und Symptomen einer Blutung, einschließlich tumorassoziierter Blutungen. Auch das Wachstum der Patient*innen soll kontrolliert werden. Bei Patient*innen im gebärfähigen Alter ist vor Beginn der Behandlung eine Schwangerschaft auszuschließen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet geht die Überwachung dieser Parameter jedoch nicht über die übliche klinische Routine hinaus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Entfällt	Entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
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.)	Keine	0
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
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.)	239.561,93€ - 479.123,86€ (318.926,55€ ^a)	0	0	239.561,93€ - 479.123,86€ (318.926,55€ ^a)
a: Jahrestherapiekosten für einen angenommenen „Standardpatienten“ mit einer KOF von 1,1 m ² (medianer 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; KOF: Körperoberfläche Quelle: (3)					

Einordnung der Jahrestherapiekosten

Dargestellt sind entsprechend der Dossievorlage die Therapiekosten, die für die Behandlung mit Tovorafenib entstehen, vor allem die Kosten für das Arzneimittel Tovorafenib. Diese betragen entsprechend der Berechnungslogik des G-BA 239.561,93€ - 479.123,86€ (318.926,55€ für einen „Standardpatienten“ mit einer KOF von 1,1 m² [medianer KOF aus der FIREFLY-1]; angenommene Dosierung von 400mg pro Woche als Filmtablette). Für eine umfassende ökonomische Betrachtung der Kosten von Tovorafenib und die Auswirkungen auf das deutsche Gesundheitswesen muss jedoch ein breiterer Kontext berücksichtigt werden. Dieser wird nachfolgend gegeben.

Längere Betrachtung des Therapiezeitraums

Für die Einordnung der Therapiekosten ist eine Betrachtung der über das erste Jahr hinausgehenden Behandlungsdauer erforderlich. Gemäß Fachinformation wird Tovorafenib einmal wöchentlich bis zur Progression, zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität verabreicht, und somit ohne formelle zeitliche Begrenzung (1).

Wesentliche Informationen zum tatsächlichen Behandlungsalltag in Bezug auf eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Einsatzdauer von Tovorafenib liefert die Studie FIREFLY-1 (siehe dazu auch Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.4 zur Therapieunterbrechung [„Drug Holiday“] im Rahmen des Therapiekonzepts von Tovorafenib). Die mediane „Duration of tovorafenib primary treatment exposure“ beträgt 722,0 Tage (23,7 Monate). Im Studienverlauf nutzten viele Patient*innen behandlungsfreie Phasen, wie das im Protokoll definierte Konzept eines „Drug Holiday“ nach mindestens 26 Behandlungszyklen (= 24 Monate), insgesamt 63 von 77 Patient*innen (ca. 80 %). Die mediane Dauer betrug etwa 15 Monate, und die obere Spanne lag sogar bei bis zu 41 Monaten. Der Anteil der Patient*innen mit einer therapiefreien Phase von mehr als 24 Monaten lag bei 11,1 %.

Dies bedeutet, dass auf eine zweijährige Behandlungsphase bei vielen Patient*innen typischerweise eine therapiefreie Zeit von mindestens 15 Monaten folgt, und bis zu über 2 Jahren anhalten kann.

Damit greift eine reine Betrachtung der Therapiekosten innerhalb des ersten Jahres zur wirtschaftlichen Einordnung zu kurz. Und es ist zu erwarten, dass es gerade in langen Behandlungssettings Phasen gibt, in denen keine Behandlungskosten mit Tovorafenib anfallen. Annäherungsweise kann man kalkulatorisch folgende Annahmen treffen: Für lange Behandlungszeiträume ist zu erwarten, dass über einen Gesamtzeitraum von drei Jahren für 80% der Patient*innen nur in etwa zwei Jahren tatsächliche Behandlungskosten mit Tovorafenib entstehen. Somit entfallen ab 3 Jahren Behandlungsdauer etwa 25 % der Therapiekosten für die gesamte Population. Ergänzend sei erwähnt, dass die Therapie in der Regel nur bis zum Erwachsenenalter durchgeführt wird (vgl. Abschnitt 3.2.1) und somit nicht von relevanten Kosten nach dieser Zeit ausgegangen werden kann.

Weiterer Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem

Bei der Behandlung von Patient*innen mit pLGG entsteht neben der Arzneimitteltherapie weiterer Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem. Ein Anteil entfällt auf Primärdiagnostik und wiederkehrende bildgebende Verfahren, wie regelmäßige MRT-Untersuchungen und selektive FET-PET-Diagnostik. Hinzu kommen stationäre Aufenthalte und Behandlungen, insbesondere beim Rezidiv, sowie eine umfassende supportive Betreuung, die neuropsychologische, endokrinologische und physiotherapeutische beziehungsweise

ergotherapeutische oder logopädische Maßnahmen einschließt. Auch die ambulante Nachsorge stellt einen kontinuierlichen Bestandteil der Versorgung dar.

Die wirksame Behandlung mit Tovorafenib beeinflusst diesen Ressourcenverbrauch, und es kann davon ausgegangen werden, dass durch den Einsatz von Tovorafenib im Versorgungskontext entsprechende Einsparungen an Gesundheitsressourcen möglich sind. Der Umfang ist gegenwärtig nicht quantifizierbar, ist jedoch für eine wirtschaftliche Gesamtbetrachtung der Anwendung des Arzneimittels zu berücksichtigen.

Kontextualisierung der Jahrestherapiekosten von Tovorafenib über Analogfälle

Für die gesundheitsökonomische Bewertung und die Beurteilung der erwartbaren Kosten von Tovorafenib sowie zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit im deutschen Versorgungskontext können Arzneimittel herangezogen werden, die Parallelen zu Tovorafenib aufweisen. Relevante Analogfälle sind insbesondere solche aus der pädiatrischen Onkologie als Orphan-Drugs, die eine umfassende Diagnosestellung erfordern, und/oder bei denen die Versorgung in spezialisierten Zentren stattfindet. Diese Fälle lassen sich nutzen, um die Angemessenheit der Kostengrößenordnung von Tovorafenib nachvollziehbar einzuordnen. Im Folgenden sind drei Fälle beschrieben und ihre (historischen) Jahrestherapiekosten dargestellt.

Blinatumomab, Erstbewertung

Blinatumomab ist aus folgenden Gründen mit Tovorafenib vergleichbar:

- Indikation: Onkologische Erkrankung mit geplanter Ausweitung auf auf päd. Patient*innen
- sehr kleine Studienpopulation (ca. 60–170 Patient*innen)
- Orphan-Drug-Status
- einarmige Studie als Evidenzbasis
- Therapiestandard: Chemotherapie-Kombinationen

Die Jahrestherapiekosten von Blinatumomab lagen zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens, entsprechend des G-BA-Beschluss, von Blinatumomab bei 451.744,40 € pro Patient. Nach der Erstbewertung mit einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund des Orphan-Drug-Status und der Preisverhandlung lagen die Jahrestherapiekosten bei 362.944,56 € pro Patient*in (4).

Tisagenlecleucel bei ALL, Erstbewertung

Als CAR-T-Zelltherapie weist Tisagenlecleucel zwar wirkmechanistische Unterschiede zu Tovorafenib auf. Im deutschen Versorgungskontext gibt es aber Parallelen. Diese sind neben dem Orphan-Drug-Status, der einarmigen Studie als Evidenzbasis und dem befristeten Beschluss vor allem:

- hochselektierte, sehr kleine pädiatrische Populationen (ca. 40–90 Patient*innen)

- Versorgung über wenige qualifizierte Zentren
- komplexe Diagnostik und strenge Indikationsstellung
- hoher organisatorischer und infrastruktureller Aufwand
- und daher starke Einschränkung des realen Verordnerkreises

Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel nach der Erstbewertung mit einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund des Orphan-Drug-Status und der Preisverhandlung lagen laut G-BA-Beschluss der Folgebewertung bei 239.000 € (zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens lagen sie bei 320.000 €, laut G-BA-Beschluss der Erstbewertung) (5, 6).

Selumetinib, Erstbewertung

Auch außerhalb der malignen Onkologie lassen sich vergleichbare Fälle heranziehen, die für die Einordnung hilfreich sind. So etwa Selumetinib, als

- zielgerichtete Therapie im pädiatrischen Bereich und
- Orphan-Drug mit einer sehr kleinen Population.

Die Jahrestherapiekosten von Selumetinib zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens lagen laut G-BA-Beschluss zwischen 114.913,50 € und 343.721,23 €. Nach der Erstbewertung mit einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen aufgrund des Orphan-Drug-Status und der Preisverhandlung lagen sie zwischen 96.064,35 € und 288.039,39 € (laut G-BA-Beschluss der Folgebewertung) (7, 8).

Fazit

Die Betrachtung der Therapiekosten von Tovorafenib zeigt, dass eine reine Jahresbetrachtung im ersten Jahr den tatsächlichen Versorgungsrealitäten nicht gerecht wird, da viele Patient*innen nach etwa zweijähriger Behandlung lange therapiefreie Intervalle erreichen. Diese therapiefreien Intervalle führen dazu, dass über mehrjährige Betrachtungszeiträume nur ein Teil der theoretisch möglichen Behandlungskosten tatsächlich anfällt. Gleichzeitig reduziert die wirksame Behandlung mit Tovorafenib den Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem, etwa durch weniger stationäre Aufenthalte, geringere Diagnostikfrequenzen und/oder weniger supportive Maßnahmen. Im Vergleich zu etablierten Orphan-Arzneimitteln der pädiatrischen Onkologie zeigen sich vergleichbare Kostenstrukturen. Insgesamt ist Tovorafenib damit als wirtschaftlich anzusehen und es ergibt sich durch Tovorafenib ein klarer Nutzen sowohl für Patient*innen als auch für das gesamte Gesundheitssystem.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu

bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Geforderte Angaben zu Versorgungsanteilen entsprechend der Modulvorlage

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. der Fachinformation), stehen derzeit nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Zielgerichtete Therapien kommen bislang lediglich bei der Teilpopulation mit BRAF-V600E-Mutation zum Einsatz (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Zielgerichtete Therapien für Patient*innen mit BRAF-Fusion existierten bisher nicht, der therapeutische Bedarf ist in dieser Population entsprechend am größten. Aufgrund der in Modul 4A dargestellten guten Wirksamkeit und Verträglichkeit ist davon auszugehen, dass sich Tovorafenib insbesondere bei Patientinnen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung als zugelassene zielgerichtete Standardtherapie etablieren wird. Die in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz in der deutschen Versorgungssituation schätzen die Zielpopulation in der GKV auf 6 bis 156 Patient*innen, die grundsätzlich mit Tovorafenib behandelt werden können, davon 4 bis 105 Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung und 2 bis 51 Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation.

Gemäß Fachinformation ist Tovorafenib kontraindiziert bei Patient*innen, die eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil aufweisen (siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Anzahl der Patient*innen abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass nur sehr wenige Patient*innen aufgrund dieser Kontraindikation nicht mit Tovorafenib behandelt werden können.

Es wird angenommen, dass die Therapie mit Tovorafenib überwiegend im ambulanten Bereich durchgeführt wird.

Erweiterte Angaben durch Besonderheiten bei der Verordnung von Tovorafenib

Aus Sicht von Ipsen ist an dieser Stelle ein gezieltes und differenziertes Vorgehen notwendig, um die in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Patientenpopulationen sowie die erwarteten Verordnungsanteile angemessen einzuordnen, weil es im Sinne der effektiven Umsetzung der nutzenadäquaten Preisregulierung sachgerecht ist, nicht allein auf die Patientenzahlen abzustellen, sondern auf die (prognostische) Verteilung des Arzneimittels auf die verschiedenen Patientengruppen und damit auf die tatsächlich erwartete Patientenversorgung.

Im Nachfolgenden werden daher Besonderheiten bei der Verordnung von Tovorafenib dargestellt.

Unterschiedliche Patientenpopulationen in der Versorgung

Bei der Behandlung von Patient*innen im Anwendungsgebiet bestehen klar unterscheidbare Subpopulationen, die sich sowohl biologisch (BRAF-Fusion- oder -Umlagerung und BRAF-V600E-Mutation) als auch im Versorgungskontext unterscheiden (vgl. Abschnitt 3.2.1). Diese Unterschiede wirken sich unmittelbar auf die zu erwartende Therapieentscheidung und damit direkt auf die Patientenversorgung aus.

Für Patientinnen mit BRAF-V600E-Mutation steht in Deutschland eine etablierte, zweckmäßige, wirtschaftliche und vom G-BA bewertete Therapieoption zur Verfügung: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib. Für Patient*innen mit BRAF-Fusion hingegen existiert keine zielgerichtete Therapie.

Erwartete Therapie bei Patient*innen mit BRAF-V600E-Mutation

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist durch den G-BA bewertet worden und hat einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen (9, 10) bekommen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass diese Kombination im deutschen Versorgungskontext bevorzugt eingesetzt wird.

Mehrere internationale Quellen, abseits der oben erwähnten SIOP-Leitlinie, bestätigen die Relevanz dieser Therapie. Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) empfiehlt Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ausdrücklich für pädiatrische LGG/HGG mit BRAF-V600E-Mutation in Großbritannien (11). Die kanadische Arzneimittelbehörde (Canada's Drug Agency (CDA-AMC)) bewertet die Kombination als relevante Option für LGG mit BRAF-V600-Mutation (12). Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) listet Dabrafenib in Kombination mit Trametinib als eine der bevorzugten Therapieoptionen für rezidierte BRAF-V600E-mutierte Tumoren (13).

Aber, wie auch im EU-Dossier dargestellt, besteht für Therapien ab der Zweitlinie kein klarer Konsens bzw. keine einheitliche Therapieempfehlung. In einzelnen Ländern werden bei rezidiertem oder refraktärem pLGG unterschiedliche Chemotherapieregime empfohlen, spezifische Empfehlungen variieren aber. Für Patient*innen mit BRAF-V600E-Mutation wird z. B. in Frankreich Dabrafenib in Kombination mit Trametinib empfohlen, während in anderen Ländern aufgrund der noch nicht vollständigen etablierten BRAF-Testung bislang keine spezifischen Therapieempfehlungen vorliegen.

Insgesamt zeigt die Literatur somit keine Hinweise auf Empfehlungen, die gegen den präferierten Einsatz von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Patient*innen mit BRAF-V600E-Mutation sprechen.

Damit ist klar, dass Patient*innen mit BRAF-V600E-Mutation im deutschen Versorgungskontext überwiegend mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt werden. Für die Bestimmung der erwarteten Verordnungsanteile von Tovorafenib ist daher entscheidend, diese Patientengruppe separat zu betrachten.

*Erwartete Therapie bei Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung*

Für Patient*innen mit BRAF-Fusion besteht keine zugelassene zielgerichtete Therapie, sodass hier Tovorafenib die versorgungsrelevante Option darstellt.

Verordnung ausschließlich in spezialisierten Zentren

Gemäß Fachinformation muss vor Einleitung von Tovorafenib der Nachweis einer BRAF-Fusion, BRAF-Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation mittels CE-gekennzeichnetem IVD oder alternativ validiertem Test erfolgen. Diese diagnostischen Anforderungen können nur in spezialisierten Zentren erfüllt werden. Patient*innen ohne vorliegende BRAF-Testung werden nicht behandelt. Außerdem sollen die Behandler*innen mit einem Register verbunden sein. Auch hierfür ist eine Infrastruktur notwendig, die Abläufe und Verantwortlichkeiten definiert. Darüber hinaus besteht auch eine Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten, welche Anforderungen an die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit einer pädiatrisch-hämato-onkologischen Krankheit festlegt (Richtlinie zur Kinderonkologie, KiOn-RL). Sie definiert Zentren für die pädiatrisch-hämato-onkologische Versorgung und regelt den konzeptionellen Rahmen, die personellen und fachlichen Anforderungen sowie die Anforderungen an Infrastruktur und Organisation. Aus den genannten Gründen ist davon auszugehen, dass Tovorafenib in der Versorgung ausschließlich in wenigen, hochspezialisierten Zentren eingesetzt wird.

Therapieabbrüche und Vorbehandlungen

Im deutschen Versorgungskontext und bei der Beurteilung der Versorgungsanteile sind Therapieabbrüche zu berücksichtigen. Insgesamt haben in der FIREFLY-1 13,9 % der Patient*innen die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) abgebrochen. In der FIREFLY-1-Studie waren 6 % der Patient*innen mit MEK- oder BRAF-Inhibitoren vorbehandelt. Dies ist im heutigen deutschen Versorgungskontext nicht repräsentativ, da Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zum Zeitpunkt der Rekrutierung noch nicht verfügbar war. In der aktuellen Versorgung ist hingegen davon auszugehen, dass ein größerer Anteil der Patient*innen mit BRAF-V600E-Mutation bereits eine Vorbehandlung mit Dabrafenib und/oder Trametinib erhalten hat.

Fazit

Die Gesamtschau zeigt, dass sich die Verordnungsanteile von Tovorafenib eindeutig entlang der genetischen Subtypen unterscheiden. Bei Patient*innen mit BRAF-V600E-Mutation erfolgt im deutschen Versorgungskontext regelhaft eine Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, Tovorafenib spielt in dieser Gruppe eine untergeordnete Rolle. Für Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung hingegen existiert keine zugelassene zielgerichtete Therapie, sodass diese Patientengruppe die relevante Zielpopulation von Tovorafenib in der Versorgung darstellt.

Zudem ist die Anwendung sowohl aufgrund einer entsprechenden Qualitätsrichtlinie zur Kinderonkologie als auch aufgrund der diagnostischen Anforderungen auf wenige spezialisierte

Zentren beschränkt, was sich verringernd auf die tatsächliche Verordnung und Versorgung mit Tovorafenib auswirkt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Tovorafenib lässt sich nur schwer vorhersagen, da zahlreiche Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Aufgrund fehlender belastbarer Daten ist derzeit keine verlässliche Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich. Entsprechend kann auch keine belastbare Aussage zu den tatsächlichen Jahrestherapiekosten getroffen werden.

Aufgrund der oben beschriebenen besonderen Verordnungssituation geht Ipsen aber davon aus, dass Tovorafenib in den nächsten Jahren nur bei einem Teil der Patient*innen im Anwendungsgebiet eingesetzt wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Berechnung der Therapiekosten für Tovorafenib basiert auf den Angaben in der Fachinformation. Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand:15.05.2026).

Gemäß Fachinformation werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels berücksichtigt. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der zusätzliche GKV-Leistungen nur dann in die Kostenbewertung einbezieht, wenn sie unmittelbar mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels verbunden sind und sich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie regelhaft Unterschiede in der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen ergeben.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

1. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Ojemda (Tovorafenib) 100 mg Filmtabletten/25 mg/mL Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension. Stand: April 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dabrafenib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr, niedriggradig (LGG)/ höhergradig (HGG) nach mind. 1 Vortherapie; Kombination mit Trametinib). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10892/2024-10-17_AM-RL-XII-XIIa_Dabrafenib_D-1055_TrG.pdf. [Zugriff am: 19.03.2026]
3. Ipsen Pharma GmbH. Tovorafenib: Berechnung der Jahrestherapiekosten im Anwendungsgebiet. 2026.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.05.2026]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3701/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.05.2026]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert / refraktär, $0 \leq 25$ Jahre). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6478/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-976_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.05.2026]

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5266/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.05.2026]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6346/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.05.2026]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dabrafenib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr, niedriggradig (LGG)/ höhergradig (HGG) nach mind. 1 Vortherapie; Kombination mit Trametinib). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6861/2024-10-17_AM-RL-XII-XIIa_Dabrafenib_D-1055_BAnz.pdf. [Zugriff am: 19.03.2026]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trametinib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr, niedriggradig (LGG)/ höhergradig (HGG) nach mind. 1 Vortherapie; Kombination mit Dabrafenib). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6862/2024-10-17_AM-RL-XII-XIIa_Trametinib_D-1056_BAnz.pdf. [Zugriff am: 19.03.2026]
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance - Dabrafenib with trametinib for treating BRAF V600E mutation-positive glioma in children and young people aged 1 year and over 2024. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA977/chapter/1-Recommendations>. [Zugriff am: 08.05.2026]
12. (CDA/AMC) CsDALAdmdC. Reimbursement Recommendation Dabrafenib-Trametinib. 2025. Verfügbar unter: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PX0375-Dabrafenib-Trametinib_Final_Rec.pdf. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10892/2024-10-17_AM-RL-XII-XIIa_Dabrafenib_D-1055_TrG.pdf. [Zugriff am: 19.03.2026]
13. Ipsen Pharma GmbH. Tovorafenib: Berechnung der Jahrestherapiekosten im Anwendungsgebiet. 2026.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Tovorafenib entnommen (1).

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 Patient*innen 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).

Ojemda kann als schnell freisetzende Tablette (siehe Tabelle 3-19) oder als Suspension zum Einnehmen (siehe Tabelle 3-20) angewendet werden.

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

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosis auf Grundlage der Körperoberfläche für Tabletten

Körperoberfläche	Empfohlene Dosis (einmal wöchentlich)
0,30 – 0,89 m ²	siehe Tabelle 3-20
0,90 – 1,12 m ²	400 mg
1,13 – 1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Tabelle 3-20: 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.

Die empfohlenen Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tovorafenib-Tabletten sind in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen

Körperoberfläche	Erste Dosisreduktion	Zweite Dosisreduktion
0,30–1,12 m ²	Geben Sie die Suspension zum Einnehmen einmal wöchentlich (siehe Fachinformation zu Tovorafenib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).	Geben Sie die Suspension zum Einnehmen einmal wöchentlich (siehe Fachinformation zu Tovorafenib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).
1,13–1,39 m ²	400 mg einmal wöchentlich	Geben Sie die Suspension zum Einnehmen einmal wöchentlich (siehe Fachinformation zu Tovorafenib Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).
≥ 1,40 m ²	500 mg einmal wöchentlich	400 mg einmal wöchentlich

Die empfohlenen Dosisanpassungen entsprechend der Nebenwirkungen von Tovorafenib sind in Tabelle 3-22 aufgeführt.

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Dosisanpassung ^b
<i>Hämorrhagie und intratumorale Hämorrhagie</i>	
Nicht-tolerierbarer Grad 2 Grad 3	Behandlung aussetzen. Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
Erstes Auftreten von Grad 4 jeglicher Art	Behandlung aussetzen. Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
Wiederauftreten von Grad 4	Dauerhaft absetzen.

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Dosisanpassung ^b
<i>Hauttoxizität einschließlich Lichtempfindlichkeit</i>	
Nicht-tolerierbarer Grad 2 Grad 3 oder 4	Behandlung aussetzen. Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
<i>Leberbezogene Ereignisse</i>	
Grad 3 AST oder ALT Grad 3 Bilirubin	Behandlung aussetzen. Bei Besserung auf Grad ≤ 2 oder den Ausgangswert wie folgt fortsetzen: Wenn sich die Laborwertabweichung innerhalb von 8 Tagen normalisiert, setzen Sie die Behandlung mit derselben Dosis fort. Wenn sich die Laborwertabweichung nicht innerhalb von 8 Tagen normalisiert, mit einer niedrigeren Dosis fortfahren.
Erstes Auftreten von Grad 4 jeglicher Art	Behandlung aussetzen. Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
Wiederauftreten von Grad 4	Dauerhaft absetzen.
<i>Sonstige Nebenwirkungen</i>	
Nicht-tolerierbarer Grad 2 Grad 3	Behandlung aussetzen. Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
Grad 4	Behandlung aussetzen. Bei Besserung auf Grad 0–1 mit reduzierter Dosis fortsetzen. Wenn keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen erwägen.
^a Entsprechend National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE).	
^b Siehe Tabelle 2 für empfohlene Dosisreduktionen.	

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patient*innen 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 Patient*innen 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). Patient*innen mit moderat oder stark abnormen Leberfunktionstests sollten sorgfältig überwacht werden, falls sie mit Tovorafenib behandelt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patient*innen 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 Patient*innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

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) und sollte einmal wöchentlich zu einer festgelegten Zeit eingenommen werden.

Ojemda sollte pädiatrischen Patient*innen 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 Patient*innen, 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).

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Intratumorale Hämorrhagie

Bei mit Tovorafenib behandelten Patient*innen wurden intratumorale Blutungen (beinhaltet die Begriffe Tumorblutung und intrakranielle Tumorblutung) sehr häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patient*innen und Betreuungspersonen sollten über das Risiko einer intratumoralen Blutung während der Behandlung mit Tovorafenib aufgeklärt werden. Das Risiko einer Tumorblutung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht sein. Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Hämorrhagie sowie deren Beurteilung entsprechend klinischer Indikation sollte routinemäßig erfolgen. Das Auftreten von Blutungsereignissen sollte durch eine Unterbrechung der Dosierung oder einen Abbruch der Behandlung kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Andere hämorrhagische Ereignisse

Hämorrhagische Ereignisse wurden sehr häufig bei Patient*innen unter Tovorafenib berichtet. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patient*innen entsprechend der klinischen Praxis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Patient*innen und Betreuungspersonen sollten über das Risiko von Blutungen während der Behandlung mit Tovorafenib aufgeklärt werden. Das Risiko von Blutungen kann bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern erhöht sein. Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Hämorrhagie sowie deren Beurteilung entsprechend klinischer Indikation sollte routinemäßig erfolgen. Das Auftreten von Blutungsereignissen sollte durch eine Unterbrechung der Dosierung, eine Dosisreduktion oder einen Abbruch der Behandlung kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Auswirkungen auf das Wachstum

Bei Patient*innen, die mit Tovorafenib behandelt wurden, wurde sehr häufig über eine Verringerung der Wachstumsgeschwindigkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patient*innen und Betreuungspersonen sollten über das Risiko einer Beeinträchtigung des Wachstums während der Behandlung mit Tovorafenib aufgeklärt werden. Das Wachstum und die Entwicklung sollten vor Beginn der Behandlung, sowie regelmäßig während und nach Absetzen der Behandlung mit Tovorafenib überwacht werden.

Leberbezogene Ereignisse

Bei Patient*innen, die mit Tovorafenib behandelt wurden, wurden sehr häufig leberbezogene Ereignisse berichtet, insbesondere Erhöhungen der Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) und des Bilirubins (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Überwachung der Leberfunktion, einschließlich der AST-, ALT- und Bilirubinwerte, sollte vor Therapiebeginn, 1 Monat nach Beginn und routinemäßig während der Behandlung mit Tovorafenib erfolgen. Die Behandlung sollte unterbrochen und nach Besserung mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen oder je nach Schweregrad dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hauttoxizität, einschließlich Lichtempfindlichkeit

Hautausschlag, einschließlich Lichtempfindlichkeit, wurde sehr häufig bei Patient*innen unter Behandlung mit Tovorafenib beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patient*innen sollten auf neue oder sich verschlimmernde Hautreaktionen überwacht werden.

Eine dermatologische Beratung und die Einleitung einer unterstützenden Behandlung sollten in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch angezeigt ist. Patient*innen und Betreuungspersonen sollen über das Risiko von Hautausschlag und Lichtempfindlichkeit während der Behandlung mit Tovorafenib aufgeklärt werden. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Tovorafenib Vorsichtsmaßnahmen gegen UV-Strahlung zu treffen, wie z. B. die Verwendung von Sonnenschutzmitteln ($LSF \geq 50$), Sonnenbrillen und/oder Schutzkleidung. Die Behandlung sollte je nach Schweregrad der Nebenwirkung entweder unterbrochen, mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen oder dauerhaft abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Bevor eine Therapie bei Frauen im gebärfähigen Alter begonnen werden kann, sollen diese angemessen über wirksame Verhütungsmethoden aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und für 28 Tage nach der letzten Dosis von Tovorafenib eine wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode wie eine Barrieremethode verwenden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Männliche Patient*innen mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tovorafenib und für 2 Wochen nach der letzten Dosis Kondome und eine wirksame Verhütungsmethode verwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Neurofibromatose Typ 1 (NF1)-assoziierte Tumoren

Basierend auf nichtklinischen Daten in NF1-Modellen ohne BRAF-Veränderungen kann Tovorafenib das Tumorwachstum bei Patient*innen mit NF1-assoziierten Tumoren fördern (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Der Nachweis einer BRAF-Veränderung soll vor Beginn der Behandlung mit Tovorafenib bestätigt werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 mg Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Tovorafenib

Tovorafenib ist ein Substrat des metabolisierenden Enzyms CYP2C8.

Starke oder moderate CYP2C8-Inhibitoren

Aufgrund der Erkenntnisse zum Mechanismus der Elimination von Tovorafenib ist davon auszugehen, dass starke oder moderate CYP2C8-Inhibitoren die Exposition von Tovorafenib erhöhen, was das Risiko von Nebenwirkungen unter Tovorafenib erhöhen kann (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib mit einem starken oder moderaten CYP2C8-Inhibitor (z. B. Gemfibrozil) sollte vermieden werden.

Starke oder moderate CYP2C8-Induktoren

Aufgrund der Erkenntnisse zum Mechanismus der Elimination von Tovorafenib ist davon auszugehen, dass starke oder moderate CYP2C8-Induktoren die Exposition von Tovorafenib verringern, was die Wirksamkeit von Tovorafenib beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib mit einem starken oder moderaten CYP2C8-Induktor (z. B. Carbamazepin) sollte vermieden werden.

Auswirkungen von Tovorafenib auf andere Arzneimittel*CYP3A-Substrate*

Tovorafenib ist ein CYP3A-Induktor. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib die Exposition bestimmter CYP3A-Substrate verringert, was die Wirksamkeit dieser Substrate beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib mit bestimmten CYP3A-Substraten (z. B. Tacrolimus), bei denen minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegendem Therapieversagen führen können, sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten die Patient*innen hinsichtlich mangelnder Wirksamkeit überwacht werden, sofern in der Fachinformation der CYP3A-Substrate nichts anderes empfohlen wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib mit hormonellen Kontrazeptiva (CYP3A-Substrate) kann zur Unwirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.2 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva mit Tovorafenib sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, muss während der gleichzeitigen Anwendung und für 28 Tage nach Absetzen von Tovorafenib eine zusätzliche wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode verwendet werden.

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8- und CYP2C9-Substrate

In-vitro-Daten wiesen darauf hin, dass Tovorafenib möglicherweise CYP1A2 und CYP2B6 induzieren sowie CYP2C8 und CYP2C9 inhibieren kann. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Falls Tovorafenib zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die über diese Enzyme metabolisiert werden, wird eine entsprechende Überwachung empfohlen.

Transporter-Substrate

In-vitro-Daten weisen darauf hin, dass Tovorafenib möglicherweise BCRP, OATP1B1, OATP1B3 und MATE1 inhibieren kann. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Falls Tovorafenib zusammen mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, eingenommen wird, wird eine entsprechende Überwachung empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern*

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung mit Tovorafenib einen Schwangerschaftstest durchführen lassen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und für 28 Tage nach Absetzen von Tovorafenib wirksame Verhütungsmethoden anwenden. Tovorafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher soll eine wirksame nicht-hormonelle Verhütungsmethode wie eine Barrieremethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Männliche Patient*innen mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tovorafenib und für 2 Wochen nach der letzten Dosis Kondome und wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tovorafenib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Tovorafenib sollte schwangeren Frauen nur gegeben werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt. Schwangere Frauen sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Wenn eine Patientin während der Einnahme von Tovorafenib schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tovorafenib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte während der Behandlung mit Tovorafenib und für 2 Wochen nach der letzten Dosis nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Tovorafenib auf die Fertilität beim Menschen vor. Basierend auf Erkenntnissen aus Tierversuchen kann Tovorafenib die Fertilität von Männern und Frauen im gebärfähigen Alter beeinträchtigen, wobei diese Beeinträchtigung möglicherweise nicht reversibel ist (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Tovorafenib hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patient*innen und das Nebenwirkungsprofil von Tovorafenib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patient*innen, Aufgaben auszuführen, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern, berücksichtigt werden. Patient*innen sollten darauf hingewiesen werden, dass Tovorafenib Ermüdung verursachen kann, welche diese Tätigkeiten beeinträchtigen kann.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es liegen keine Informationen zu einer Überdosierung mit Tovorafenib vor. Im Falle einer Überdosierung sollte die Gabe von Tovorafenib ausgesetzt werden, und der Patient sollte unterstützend behandelt und entsprechend, je nach Notwendigkeit, überwacht werden. Da Tovorafenib in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse bei der Behandlung einer Überdosierung mit Tovorafenib wahrscheinlich unwirksam.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Tovorafenib entnommen (1).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.

Identifizierte und potentielle Risiken bei der Anwendung von Tovorafenib und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem aktuellen Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report entnommen (2) und sind in Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 aufgeführt.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im vorgeschlagenen Risikomanagementplan

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Wachstumsverzögerung Intratumorale Blutung
Wichtige potenzielle Risiken	Risiko einer verminderten Fruchtbarkeit
Fehlende Informationen	Langzeitsicherheit

Tabelle 3-24: Geplante routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Wachstumsverzögerung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8. • PL Abschnitte 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine
Intratumorale Blutung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8. • PL Abschnitte 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> - Keine

Wichtige potenzielle Risiken	
Embryo-fötale Toxizität	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8. • PL Abschnitte 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
Risiko einer verminderten Fruchtbarkeit	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8. • PL Abschnitte 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
Fehlende Informationen	
Langzeitsicherheit	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine
Abkürzungen: PL = Packungsbeilage; SmPC = Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Formell ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Allerdings sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass entsprechend der Beschreibung in Abschnitt 3.2.1 insbesondere Zentren mit relevanter diagnostischer Infrastruktur sowie ausgewiesener Erfahrung in der Behandlung dieser Indikation Tovorafenib anwenden werden.

Daher ist davon auszugehen, dass die Anwendung voraussichtlich auf ausgewählte spezialisierte Zentren beschränkt sein wird. Da diese Struktur gleichzeitig die Qualität der Behandlung durch eine eingeschränkte Verordnergruppe sicherstellt, wird dieser Aspekt an dieser Stelle erwähnt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation/ Produktinformation (EPAR – Product Information) und dem CHMP Assessment Report von Tovorafenib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Ojemda (Tovorafenib) 100 mg Filmtabletten/25 mg/mL Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension. Stand: April 2026.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP Assessment report - Ojemda International non-proprietary name: tovorafenib - Procedure No. EMEA/H/C/006140/0000 Report date: 26 February 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestätigung der BRAF-Veränderung	Vor der Einnahme von Tovorafenib muss bei Patienten eine BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation durch ein CE-gekennzeichnetes <i>in vitro</i> -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 (S.2, Abschnitt 4.2). Der Nachweis einer BRAF-Veränderung soll vor Beginn der Behandlung mit Tovorafenib bestätigt werden (S.7, Abschnitt 4.4).	Ja
2	Überwachung Hautreaktionen	Die Patienten sollten auf neue oder sich verschlimmernde Hautreaktionen überwacht werden. Eine dermatologische Beratung und die Einleitung einer unterstützenden Behandlung sollten in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch angezeigt ist (S.6 Abschnitt 4.4).	Ja
3	Überwachung auf Anzeichen und	Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Hämorrhagie sowie	Ja

	Symptome einer Hämorrhagie	deren Beurteilung entsprechend klinischer Indikation sollte routinemäßig erfolgen. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten entsprechend der klinischen Praxis behandelt werden [...]. (S.6 Abschnitt 4.4).	
4	Überwachung des Wachstums und der Entwicklung	Das Wachstum und die Entwicklung sollten vor Beginn der Behandlung, sowie regelmäßig während und nach Absetzen der Behandlung mit Tovorafenib überwacht werden (S.6 Abschnitt 4.4).	Ja
5	Wechselwirkung mit CYP3A-Substraten	Die gleichzeitige Anwendung von Tovorafenib mit bestimmten CYP3A-Substraten (z. B. Tacrolimus), bei denen minimale Konzentrationsänderungen zu schwerwiegendem Therapieversagen führen können, sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten hinsichtlich mangelnder Wirksamkeit überwacht werden, sofern in der Fachinformation der CYP3A-Substrate nichts anderes empfohlen wird (S.7, Abschnitt 4.5)	Ja
6	Schwangerschaftstest	Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung mit Tovorafenib einen Schwangerschaftstest durchführen lassen (S.8, Abschnitt 4.6).	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand April 2026 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand Q2 2026.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Entfällt.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Ojemda (Tovorafenib) 100 mg Filmtabletten/25 mg/mL Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension. Stand: April. 2026.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP Assessment report - Ojemda International non-proprietary name: tovorafenib - Procedure No. EMEA/H/C/006140/0000 Report date: 26 February 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der

Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisse - datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	FIREFLY-1	NCT04775485 (1)	laufend	-	Ja	(2)	157	13
2	C28001	NCT01425008 (3)	abgeschlossen	-	Ja	(4)	149	0
3	C28002	NCT02327169 (5)	abgeschlossen	-	Ja	(6)	81	0
4	DAY101-103	-	abgeschlossen	-	Ja	(7)	7	0
5	QSC205140	-	abgeschlossen	-	Ja	(8)	24	0
Gesamt							462	13
In Prozent (%)								2,81%
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System, LPI: Last Patient In; LPFV: Last Patient First Visit; NCT: National Clinical Trial								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov. NCT04775485 - Titel: FIREFLY-1: A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral Pan-RAF Inhibitor DAY101 in Pediatric Patients With RAF-Altered, Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma and Advanced Solid Tumors. 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04775485>. [Zugriff am: 10.10.2025]

2. Ipsen Pharma. Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer. Studie FIREFLY-1. 2025.
3. ClinicalTrials.gov. NCT01425008 - Titel: An Open-Label, Phase 1, Dose Escalation Study of MLN2480 in Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors Followed by a Dose Expansion Phase in Patients With Metastatic Melanoma. 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01425008>. [Zugriff am: 12.11.2025]
4. Ipsen Pharma. Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer. Studie C28001. 2025.
5. ClinicalTrials.gov. NCT02327169 - Titel: A Multiarm, Open-label, Phase 1b Study of MLN2480 (an Oral A-, B-, and CRAF Inhibitor) in Combination With MLN0128 (an Oral mTORC 1/2 Inhibitor), or Alisertib (an Oral Aurora A Kinase Inhibitor), or Paclitaxel, or Cetuximab, or Irinotecan, in Adult Patients With Advanced Nonhematologic Malignancies. 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02327169>. [Zugriff am: 12.11.2025]
6. Ipsen Pharma. Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer. Studie C28002. 2025.
7. Ipsen Pharma. Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer. Studie DAY101-103. 2025.
8. Ipsen Pharma. Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer. Studie QSC205140. 2025.