

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tovorafenib (Ojemda)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 4 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.)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Metaanalysen.....	51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	64
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	69
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	70
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	75

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	78
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	78
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	78
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	78
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	79
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	79
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	82
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	82
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	83
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	84
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	84
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	86
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	86
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	87
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	91
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen	92
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	94
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	94
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	98
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.2	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.3.3	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	103
4.3.2.3.3.4	Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen	104
4.3.2.3.3.5	Sehschärfe – weitere Untersuchungen.....	107
4.3.2.3.3.6	Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	109
4.3.2.3.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	111
4.3.2.3.3.8	Sicherheit – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	114
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	114
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	114
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	115
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	128

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	129
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	129
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	129
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	130
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	130
4.6	Referenzliste.....	131
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		136
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		140
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		142
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		143
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		159
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		162

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT	14
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien.....	15
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Tovorafenib – Studie FIREFLY-1	17
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT	32
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien.....	33
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	74
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	77
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	77
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	79

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	79
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	80
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	81
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	83
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	84
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	84
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers –weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-34: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulation mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-38: Folgetherapien	97
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	99
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-43: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	103

Tabelle 4-44: Operationalisierung zur langfristigen Tumorkontrolle nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen	104
Tabelle 4-45: Ergebnisse zur langfristigen Tumorkontrolle nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen (EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024).....	105
Tabelle 4-46: Ergebnisse zur langfristigen Tumorkontrolle nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen (3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025)	106
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Sehschärfe – weitere Untersuchungen	108
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen	109
Tabelle 4-49: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	111
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen	113
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Tovorafenib – Studie FIREFLY-1	116
Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	129
Tabelle 4-53 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	160
Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	163

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche– Suche nach nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Abbildung 3: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	75
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog C
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CVFQ	Children's Visual Function Questionnaire
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
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.
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur

Abkürzung	Bedeutung
	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
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HGG	Hoch-gradiges Gliom (High Grade Glioma)
HOTV	HOTV Vision Test
i. d. R.	In der Regel
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LGG	Low Grade Glioma (im deutschen i. d. R. als niedrig-gradig malignes Gliom oder niedrig-gradiges Gliom bezeichnet)
logMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution)
LS	Least Square
MAPK	MAP-Kinase
Max	Maximum
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase
mg	Milligramm
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCT	National Clinical Trial
NE	Nicht berechenbar (Not Evaluable)
NR	Nicht berichtet (Not Reported)
PAIC	Patient-adjusted Indirect Comparison
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pLGG	Pediatric Low Grade Glioma (im deutschen i. d. R. als pädiatrisches niedrig-gradig malignes Gliom oder pädiatrisches niedrig-gradiges Gliom bezeichnet)

Abkürzung	Bedeutung
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PROMIS-CSF7a	PROMIS Cognitive Short Form 7a
PROMIS-CSF8a	PROMIS Cognitive Short Form 8a
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RAPNO	Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAS	Safety Analysis Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vgl.	Vergleich
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Mit dem hier vorgelegten Nutzendossier wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Monotherapie 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.)“ dargestellt.

Tovorafenib ist seit dem 20.04.2026 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht erforderlich.

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tovorafenib erfolgt basierend auf Ergebnissen adäquater klinischer Studien mit bestverfügbarem Evidenzgrad, welche anhand systematischer Literatur- und Studienregisterrecherchen identifiziert werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auch unter Berücksichtigung des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen abgeleitet.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Tovorafenib „Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.)“.

Intervention

Tovorafenib wird körperoberflächenbasiert (KOF) dosiert. Die empfohlene Dosis beträgt 380 mg/m² und wird einmal wöchentlich verabreicht. Für Patient*innen mit einer KOF unter 0,3 m² 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. Patient*innen, die nicht schlucken können oder eine KOF unter 0,9 m² aufweisen, sollen die Suspension erhalten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es erfolgt keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie, da bei Wirkstoffen mit Orphan Drug-Status gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zVT vorgelegt werden müssen.

Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit eingeschlossen. In Abschnitt 4.2.5.2 findet sich eine vollständige Auflistung der relevanten und im Dossier dargestellten Endpunkte.

Studientyp

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt anhand von Ergebnissen adäquater klinischer Studien mit bestverfügbarem Evidenzgrad.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wird keine Einschränkung vorgenommen.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher werden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorliegen. Darüber hinaus können ergänzende Informationen aus verfügbaren Bewertungsunterlagen (beispielsweise für gemeinsame klinische) und vergleichbaren, hinreichend detaillierten Dokumenten berücksichtigt werden, sofern sie zur vollständigen und sachgerechten Bewertung der Evidenz beitragen. Ausgeschlossen werden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorliegen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es werden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der dargelegten Fragestellungen geeignet sind. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) findet sich in Tabelle 4-1. Zusätzlich wird eine Suche nach nicht randomisierten Studien durchgeführt, deren Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 dargestellt sind.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT

Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)		Ausschlusskriterium
E1 Patientenpopulation	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.)	Tierstudien, gesunde Probanden, Patienten ohne BRAF-Veränderung
E2 Intervention	Tovorafenib	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichstherapie	keine Einschränkung	
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse zu mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität/Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Mehrfachpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien

Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)		Ausschlusskriterium
E1 Patientenpopulation	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.)	Tierstudien, gesunde Probanden, Patienten ohne BRAF-Veränderung
E2 Intervention	Tovorafenib	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichstherapie	keine Einschränkung	
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse zu mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität/Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt
E5 Studiendesign	Interventionelle klinische Studien	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, Cost-Effectiveness-Analysen und Systematische Reviews & Metaanalysen.
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Mehrfachpublikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgt grundsätzlich auf Basis der verfügbaren Informationen aus Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene werden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen geprüft, etwa im Hinblick auf die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der

Gruppenzuteilung, die Verblindung von Patient*innen und behandelnden Personen, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie weitere relevante Aspekte.

Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wird zusätzlich untersucht, ob Verzerrungen durch fehlende Verblindung der Endpunkterhebung, eine unzureichende Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips, selektive Berichterstattung oder andere Faktoren vorliegen könnten.

Das Verzerrungspotenzial wird gemäß Verfahrensordnung (VerfO) für jeden dieser Aspekte entweder als hoch oder niedrig eingestuft und in Tabellenform zusammengefasst. Eine Bewertung als „hoch“ erfolgt, wenn anzunehmen ist, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse durch die Beseitigung der Verzerrung verändern könnte. Dies führt jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie oder des jeweiligen Endpunkts aus der Analyse. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials dient der Einordnung der Ergebnissicherheit und fließt in die Gesamtbewertung ein.

Im vorliegenden Dossier ist eine Bewertung der Aussagekraft nur bedingt möglich, da es sich bei der zulassungsrelevanten Studie FIREFLY-1 um eine einarmige, nicht vergleichende Studie handelt. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist daher eher als niedrig einzustufen – mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben. Entsprechend entfällt auch die Darstellung in Anhang 4-F.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tovorafenib ist zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen, somit gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V der medizinische Nutzen und Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Mit der einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie FIREFLY-1 liegt zusätzlich Evidenz zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tovorafenib als Monotherapie zur Behandlung von „Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.)“ vor.

Die Ergebnisse der Studie FIREFLY-1 sind in Tabelle 4-3 für die gesamte Studienpopulation zusammengefasst und werden nachfolgend interpretiert. Wo sich Unterschiede in den Studienpopulationen ergeben, wird das Ausmaß des Zusatznutzens – auch unter zusätzlicher Berücksichtigung des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen bei Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung – getrennt für Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation und BRAF-Fusion oder -Umlagerung hergeleitet.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Tovorafenib – Studie FIREFLY-1

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	
Mortalität			
Gesamtüberleben, mediane Zeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI			
Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis (%): 3/69 (4,3) NE [NE, NE]	Patienten mit Ereignis (%): 3/69 (4,3) NE [NE, NE]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
Morbidität			
Tumoransprechen			
Gesamtansprechen, Ansprechrate in % sowie das zugehörige 95%-KI			Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
RAPNO-LGG	40/76 52,63 [40,84; 64,21]	40/76 52,63 [40,84; 64,21]	
RANO-LGG	41/76 53,95 [42,13; 65,45]	41/76 53,95 [42,13; 65,45]	
RANO-HGG	49/69 71,01 [58,84; 81,31]	49/69 71,01 [58,84; 81,31]	
Zeit bis zum Ansprechen, mediane Zeit in Monaten sowie die dazugehörige Spanne			
RAPNO-LGG	40/76 5,37 [Min; Max: 1,61; 17,54]	40/76 5,37 [Min; Max: 1,61; 17,54]	
RANO-LGG	41/76 5,49 [Min; Max: 1,61; 13,90]	41/76 5,49 [Min; Max: 1,61; 13,90]	
RANO-HGG	49/69 5,29 [Min; Max: 2,56; 19,38]	49/69 5,29 [Min; Max: 2,56; 19,38]	
Klinische Nutzenrate, Ansprechrate in % sowie das zugehörige 95%-KI			
RAPNO-LGG	44/76 57,90 [46,01; 69,14]	44/76 57,90 [46,02; 69,14]	
RANO-LGG	46/76	46/76	

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	
	60,53 [48,65; 71,56]	60,53 [48,65; 71,56]	
RANO-HGG	53/69 76,81 [65,09; 86,13]	53/69 76,81 [65,09; 86,13]	
Dauer des Ansprechens, mediane Zeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI			
RAPNO-LGG	28/40 17,96 [11,96; 22,77]	40/76 19,35 [13,83; 27,17]	
RANO-LGG	29/41 16,82 [11,96; 19,35]	41/76 18,43 [11,96; 20,44]	
RANO-HGG	26/49 19,71 [13,73; NE]	49/69 21,42 [13,73; 29,47]	
Progressionsfreies Überleben, mediane Zeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI			
RAPNO-LGG	61/76 16,6 [8,3; 17,1]	59/76 16,6 [8,3; 19,1]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
RANO-LGG	61/76 14,0 [11,1; 19,1]	65/76 14,0 [11,1; 19,1]	
RANO-HGG	41/69 22,3 [16,5; 25,1]	48/69 22,3 [16,5; 26,7]	
Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende			
Nachhaltiges Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib, Ansprechrate in % sowie das zugehörige 95%-KI			Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
RAPNO-LGG	24/33 72,7 [54,48; 86,70]	27/39 69,2 [52,43; 82,98]	
RANO-LGG	25/33 75,8 [57,74; 88,91]	28/39 71,8 [55,13; 85,00]	
RANO-HGG	28/29 96,6 [82,24; 99,91]	32/34 94,1 [80,32; 99,28]	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie, mediane Ereigniszeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI	3/33 NR [NR; NR]	9/39 NE [NE; NE]	
Sehschärfe der Patienten, Ereignisrate in %			
Verschlechterung ^c nach Behandlungsende	2/51 3,9	3/51 5,9	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für
Verbesserung ^d nach	10/51	10/51	

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	
Behandlungsende	19,6	19,6	Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
Symptomatik, ΔLS-Mean sowie das zugehörige 95 %-KI gegenüber dem Ausgangswert			
PROMIS			Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
Kognitive Funktion nach Behandlungsende (PROMIS- CSF7a)	25/76 ^e +5,03 [1,8; 8,3] p = 0,005	- ^f	
Fatigue nach Behandlungsende (PROMIS-Paediatric-49 Profile)	12/76 ^e -0,10 [-19,1; 18,9] p = 0,990	- ^f	
Fatigue nach Behandlungsende (PROMIS-Parent-Proxy-49 Profile)	24/76 ^e +0,22 [-9,4; 9,8] p = 0,962	- ^f	
PedsQL – Cancer			
Gesamtscore nach Behandlungsende	46/137 ^e +1,49 [-4,0; 7,0] p = 0,583	- ^f	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PedsQL – Core			
Gesamtscore nach Behandlungsende	46/137 ^e +1,68 [-3,3; 6,7] p = 0,499	- ^f	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
Sicherheit			
Gesamtraten von UE ^g , Ansprechrate			
UE	137/137 100	137/137 100	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	- ^h	113/137 82,5	
CTCAE Grad =3	88/137	91/137	

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtüberleben

Unter der Behandlung mit Tovorafenib zeigte sich eine überwiegend günstige Prognose bei schwer erkrankten, vorbehandelten Patient*innen mit pLGG. Zum Zeitpunkt des EU-Dossier-Datenschnitts (10.05.2024) waren 3 Patient*innen (4,3%) im betrachteten Studienarm 1 verstorben. Dabei bestätigten die Prüfarzt*innen einen kausalen Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung oder daraus resultierenden Komplikationen, jedoch keinen Zusammenhang mit der Tovorafenib-Behandlung. Im folgenden Jahr (3-Jahres-Datenschnitt [06.06.2025]) trat im betrachteten Studienarm 1 kein weiterer Todesfall auf. Da pLGG insbesondere im rezidierten oder refraktären -Stadium meist chronisch progredient verläuft, wären für belastbare Aussagen zum Einfluss von Tovorafenib auf das Gesamtüberleben sehr lange Beobachtungszeiträume erforderlich (44).

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

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

Morbidität

Tumoransprechen

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

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

Weitere Parameter wie die Zeit bis zum Ansprechen, die klinische Nutzenrate und die Dauer des Ansprechens bestätigten zu beiden Auswertungszeitpunkten die Konsistenz und Nachhaltigkeit der Wirkung, wobei im 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) sogar eine Verlängerung der medianen Dauer des Ansprechens gegenüber des EU-Dossier-Datenschnitts (10.05.2024) beobachtet werden konnte Tabelle 4-51.

Gerade bei pLGG und der meist sensiblen Lage des Tumors im Gehirn, ist die effektive Tumorkontrolle von hoher klinischer Relevanz. Eine Tumerverkleinerung kann unmittelbar zur Reduktion der Krankheitslast beitragen, indem sie Symptome lindert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert (7, 15, 16). Darüber hinaus kann sie den Einsatz weiterer belastender Therapien hinauszögern oder vermeiden, die mit erheblichen Toxizitäten und potenziell irreversiblen zentralnervösen Folgeschäden verbunden sind. Dies ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen von zentraler Bedeutung, da sie sich noch in der Entwicklung befinden (7).

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

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

Progressionsfreies Überleben

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

Im klinischen Alltag gilt das progressionsfreie Überleben als zentrales Kriterium zur Bewertung des Therapieerfolgs (9). Dabei ist nicht nur die Reduktion, sondern auch die Stabilisierung der Tumormasse von Bedeutung, da bereits geringe Volumenzunahmen im sensiblen zentralen Nervensystem zu erheblichen psychischen, kognitiven und neurologischen Beeinträchtigungen führen können (7). Das progressionsfreie Überleben dient somit als Indikator für den Erhalt zentralnervöser Funktionen.

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

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

Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende

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

Diese Ergebnisse sind besonders relevant vor dem Hintergrund der begrenzten Behandlungsoptionen für Patient*innen mit progredientem pLGG, vor allem für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung. Insbesondere unspezifische Chemotherapien und Strahlentherapie sind mit erheblichen Toxizitäten verbunden. Zudem ist Strahlentherapie nur für ältere Kinder zugelassen und wird in der aktuellen Leitlinie nicht empfohlen. Angesichts des chronisch fortschreitenden Verlaufs des refraktären pLGG und der insgesamt günstigen Überlebensprognose liegt der therapeutische Fokus auf der Vermeidung kumulativer therapiebedingter Toxizitäten und der Verlängerung der Phasen ohne Rezidiv (9, 24).

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

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

Sehschärfe

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

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

Im Vergleich dazu kam es unter bislang verfügbaren Therapieoptionen bei 45% der Patient*innen mit pLGG zu einer Verschlechterung der Sehschärfe (25). Eine solche Entwicklung kann die Einleitung weiterer belastender Therapien erforderlich machen, die mit erheblichen Toxizitäten einhergehen. Vor diesem Hintergrund stellt die unter Tovorafenib beobachtete nachhaltige Stabilisierung oder Verbesserung der Sehschärfe bei nahezu allen Patient*innen einen erheblichen Therapieerfolg dar. Die Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von Tovorafenib, nicht nur das Tumorstadium zu kontrollieren, sondern auch funktionelle Fähigkeiten mit hoher Relevanz für die Lebensqualität langfristig zu erhalten oder zu verbessern.

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

Symptomatik

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

Die in der Studie FIREFLY-1 erhobenen patientenberichteten Ergebnisse zeigen, dass unter der Behandlung mit Tovorafenib eine Stabilisierung der Symptomatik mit gezielten Verbesserungen in zentralen Funktionsbereichen erreicht werden konnte. In der Domäne Fatigue bzw. Müdigkeit des Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pediatric-49 Profile bzw. Parent-Proxy-49 Profile zeigte sich zwischen Studienbeginn und Behandlungsende kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei der

kognitiven Funktion hingegen, erfasst mittels PROMIS Cognitive Short Form 7a (PROMIS-CSF7a), wurde eine statistisch signifikante Verbesserung um durchschnittlich 5,0 Punkte ([95 %-KI]: [1,8; 8,3]; $p = 0,005$) gegenüber dem Ausgangswert beobachtet (mittlerer T-Score zum Behandlungsende: $50,4 \pm 8,6$).

Auch die über das Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQ)L – Cancer erfasste Krankheitslast zeigte mit einem mittleren Gesamtscore von $79,4 \pm 16,9$ Punkten nach Behandlungsende eine numerische Verbesserung von +1,5 Punkten gegenüber dem Ausgangswert ([95 %-KI]; p -Wert [-4,0; 7,0]; $p = 0,583$). Über den Studienverlauf hinweg wurden zudem in einzelnen Dimensionen des PedsQL – Cancer statistisch signifikante Vorteile in einzelnen Zyklen festgestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

Patient*innen mit LGG weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung im Schnitt eine verringerte kognitive Funktion auf und leiden häufiger an Fatigue und Sorgen (27), weshalb die Therapie auf den Funktionserhalt oder die Verbesserung der kognitiven Funktionen in den Fokus rückt. Bereits der Erhalt der kognitiven Funktion ist bei der pLGG ein wichtiges Therapieziel (9). Die in der FIREFLY-1 dokumentierte Stabilisierung bzw. Verbesserung der Symptomatik anhand validierter patientenberichteter Instrumente stellt somit einen relevanten und bedeutsamen Therapieerfolg dar.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie FIREFLY-1 anhand des Fragebogens PedsQL – Core erfasst. Der mittlere Gesamtscore nach Behandlungsende lag bei $73,9 \pm 20,4$ Punkten und zeigte eine numerische Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwertdifferenz: +1,68 Punkte; [95%-KI]; p -Wert: [-3,3; 6,7]; $p = 0,499$). Über den Studienverlauf hinweg wurden in einzelnen Dimensionen des PedsQL – Core zudem statistisch signifikante Vorteile in einzelnen Zyklen beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7).

Patient*innen mit pLGG weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität auf (27). Der Erhalt oder die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist daher ein zentrales Ziel in der Versorgung dieser Patient*innengruppe. Dazu zählt insbesondere der Schutz zentralnervöser Funktionen sowie die langfristige Sicherung der Teilhabe am alltäglichen Leben (9, 12, 24). Vor dem Hintergrund des chronisch fortschreitenden Verlaufs von pLGG ist der in der Studie FIREFLY-1 gezeigte

langfristige Erhalt der Lebensqualität unter aktiver Behandlung mit Tovorafenib von besonderer Relevanz für die Patient*innen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem patientenberichteten Fragebogen PedsQL – Core ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Tovorafenib. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen ist der Zusatznutzen mindestens beträchtlich.

Sicherheit

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

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

Vor dem Hintergrund, dass für den Großteil der Patient*innen im Anwendungsgebiet bislang nur unspezifische Therapien mit teils erheblicher Toxizität und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen zur Verfügung stehen, vor allem für die Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung, sind diese Ergebnisse besonders relevant. Die unter Tovorafenib beobachteten Häufigkeiten von UE, schweren UE und SUE entsprechen weitgehend dem erwartbaren Sicherheitsprofil zielgerichteter Therapien bei fortgeschrittener Grunderkrankung (5). Insgesamt lassen die berichteten Ereignisraten auf eine gut verträgliche und handhabbare Therapie schließen, die insbesondere im Hinblick auf eine langfristige Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit pLGG von hoher Bedeutung ist.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tovorafenib als „Monotherapie für die Behandlung von Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.)“ handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit insgesamt guter Überlebensprognose. Dennoch ist sie mit einer erheblichen Morbidität verbunden. Je nach Tumorkalisation treten häufig Krampfanfälle, Sehbeeinträchtigungen sowie Wachstums- und Entwicklungsstörungen auf, welche die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen deutlich einschränken.

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

Die durch die Europäische Kommission (EC) erteilte Zulassung von Tovorafenib als Monotherapie zur Behandlung von „Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.)“ belegt, dass die pivotale Studie FIREFLY-1 die regulatorischen Anforderungen in dieser Indikation erfüllt. Das einarmige Studiendesign wurde als angemessen bewertet, um den medizinischen Nutzen und potenziellen Zusatznutzen von Tovorafenib zu beurteilen, unter anderem auch aufgrund des bisher hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen.

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

Darüber hinaus blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität trotz aktiver Therapie erhalten. In einzelnen Zyklen konnten sogar statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert nachgewiesen werden. Das Sicherheitsprofil von Tovorafenib entsprach

weitgehend den bekannten und erwartbaren Ereignisraten zielgerichteter Therapien bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Schwere therapiebedingte Toxizitäten, wie sie unter unspezifischen zytotoxischen Therapien häufig auftreten mit potenziell irreversiblen Folgen, wurden unter Tovorafenib deutlich seltener beobachtet. Dies spricht für eine gute Verträglichkeit und ein handhabbares Sicherheitsprofil im Rahmen einer langfristigen Anwendung.

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

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

Fazit

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den

internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit dem hier vorgelegten Nutzendossier wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Monotherapie 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.)“ dargestellt.

Tovorafenib ist seit dem 20.04.2026 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (1). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zu einer zVT sind nicht erforderlich.

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tovorafenib erfolgt basierend auf Ergebnissen adäquater klinischer Studien mit bestverfügbarem Evidenzgrad, welche anhand systematischer Literatur- und Studienregisterrecherchen identifiziert werden.

Patientenpopulation

„Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Tovorafenib Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.)“.

Intervention

Tovorafenib wird KOF dosiert. Die empfohlene Dosis beträgt 380 mg/m² und wird einmal wöchentlich verabreicht. Für Patient*innen mit einer KOF unter 0,3 m² 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. Patient*innen, die nicht schlucken können oder eine KOF unter 0,9 m² aufweisen, sollen die Suspension erhalten (2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es erfolgt keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie, da bei Wirkstoffen mit Orphan Drug-Status gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zVT vorgelegt werden müssen.

Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit eingeschlossen. In Abschnitt 4.2.5.2 findet sich eine vollständige Auflistung der relevanten und im Dossier dargestellten Endpunkte.

Studientyp

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt anhand von Ergebnissen adäquater klinischer Studien mit bestverfügbarem Evidenzgrad.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wird keine Einschränkung vorgenommen.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher werden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorliegen. Darüber hinaus können ergänzende Informationen aus verfügbaren Bewertungsunterlagen (beispielsweise für gemeinsame klinische Bewertungen) und vergleichbaren, hinreichend detaillierten Dokumenten berücksichtigt werden, sofern sie zur vollständigen und sachgerechten Bewertung der Evidenz beitragen. Ausgeschlossen werden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorliegen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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 Identifikation geeigneter Studien für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargestellten Fragestellungen werden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die relevanten Studienendpunkte sowie auf das Studiendesign, den Publikationstyp und die Studiendauer. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ist in Tabelle 4-4 dargestellt.

Ergänzend wird eine separate Suche nach nicht randomisierten Studien durchgeführt. Die hierfür angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-5 zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT

Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)		Ausschlusskriterium
E1 Patientenpopulation	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.)	Tierstudien, gesunde Probanden, Patienten ohne BRAF-Veränderung
E2 Intervention	Tovorafenib	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichstherapie	keine Einschränkung	
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse zu mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität/Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Mehrfachpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für nicht randomisierte Studien

Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)		Ausschlusskriterium
E1 Patientenpopulation	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.)	Tierstudien, gesunde Probanden, Patienten ohne BRAF-Veränderung
E2 Intervention	Tovorafenib	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichstherapie	keine Einschränkung	
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse zu mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität/Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dargestellt
E5 Studiendesign	Interventionelle klinische Studien	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, Cost-Effectiveness-Analysen und Systematische Reviews & Metaanalysen.
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Mehrfachpublikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden.

Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll Studien identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeignet sind. Gesucht wird nach RCT und nach nicht randomisierten Studien, die Tovorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet untersuchen, um das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen.

Die Recherche wird in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Der Suchzeitraum und die Sprache werden nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Der Prozess der Selektion ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

Der Informationsstand der Recherche bezieht sich auf den 17.03.2026. Alle bibliografischen Literaturrecherchen werden über die internetbasierte Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um in der Suche alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tovorafenib für die frühe Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)
- Clinical Trial Information System (CTIS)

Der Informationsstand bezieht sich auf den 17.03.2026. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wird in der Studienergebnisdatenbank Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) nach Ergebnisberichten zu relevanten Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Selektion der zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Entsprechend der Vorgaben wird auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach Dokumenten aus der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Es werden die Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie G-BA Beschlüsse einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation nach anderweitig, nicht verfügbaren Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen geprüft.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitte 4.2.3.2 und 4.3.2.3.1.2), Abfrage der Studienregister- und Studienergebnisdatenbanken (Abschnitte 4.2.3.3 und 4.3.2.3.1.3) und Suche auf der Internetseite des G-BA (Abschnitte 4.2.3.4 und 4.3.2.3.1.4) identifizierten Studien werden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte Dokumente) werden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien, begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wird die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten findet erst auf Volltextbasis statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgt grundsätzlich anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene werden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patient*innen und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt werden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des ITT-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wird gemäß VerFO für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet und tabellarisch zusammengefasst. Dabei wird das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führt nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Analyse. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials dient zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

Im vorliegenden Dossier ist eine Bewertung der Aussagekraft nur bedingt möglich, da es sich bei der pivotalen Studie FIREFLY-1 um eine einarmige und damit nicht vergleichende Studie handelt. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist daher eher als niedrig einzustufen – mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben. Entsprechend entfällt auch die Darstellung in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Design der Studie FIREFLY-1 wird auf Basis der Studiendokumente anhand der Items 2b bis 14b nach den Vorgaben von Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) im Appendix A.1, Tabelle 2 und Abbildung 1, des Dossiers zur gemeinsamen klinischen Bewertung (EU-Dossier) dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Für die Studie FIREFLY-1 werden nachfolgend die demografischen Charakteristika und die Angaben zur medizinischen Vorgeschichte beschrieben sowie die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation werden die in Tabelle 25 im Abschnitt 4.3.2.1. des EU-Dossiers gelisteten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika herangezogen.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tovorafenib werden in Abschnitt 4.3.2.3 patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet.

Mortalität

In der Endpunktkategorie Mortalität wird für die Studie FIREFLY-1 das Gesamtüberleben betrachtet.

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist als Zeitraum vom Datum der ersten Dosis bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt einen direkten klinischen Nutzen für Patient*innen dar (3). Die Validität dieses Endpunkts ergibt sich aus seiner klaren und objektiven Definition. Sowohl die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als auch das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) benennen die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (4, 5) .

Trotz der Schwere der Erkrankung weisen Patient*innen mit pLGG eine vergleichsweise gute Überlebensprognose auf. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 96,2% (6). Bei Patient*innen mit Tumoren, die nicht vollständig reseziert werden können, verläuft die Erkrankung jedoch chronisch fortschreitend. In diesen Fällen ist eine langfristige, vorausschauende Therapieplanung erforderlich.

Aufgrund der Krankheitscharakteristik und der insgesamt günstigen Überlebensprognose sind belastbare Aussagen zum Einfluss einer Therapie auf das Gesamtüberleben nur bei sehr langen Beobachtungszeiträumen möglich. Vor diesem Hintergrund ist die Aussagekraft der Ergebnisse zum Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet begrenzt.

Morbidität

Zur Darstellung der Morbidität werden zur Beurteilung der Tumorkontrolle die Endpunkte Tumoransprechen (Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, klinische Nutzenrate, Dauer des Ansprechens) und progressionsfreies Überleben berücksichtigt. Darüber hinaus werden die Endpunkte langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende (nachhaltiges Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie), Sehschärfe und Symptomatik (erhoben mittels der patientenberichteten Fragebögen PROMIS und PedsQL – Cancer 3.0) herangezogen.

*Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben*Operationalisierung

Zur Beurteilung der Tumorkontrolle wird das Tumoransprechen anhand der Raten Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, klinische Nutzenrate und Dauer des Ansprechens erhoben. Zusätzlich wird das progressionsfreie Überleben betrachtet. Alle Endpunkte werden anhand der Kriterien RAPNO-LGG, RANO-LGG und RANO-HGG durch das zentrale unabhängige Review Komitee bewertet (siehe EU-Dossier Abschnitt 4.3.2.2, Tabelle 26).

Das Gesamtansprechen berechnet sich anhand der Anzahl und des Anteils der Patient*innen (Ansprechrate in %) mit dem besten bestätigten Gesamtansprechen (vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen, bei LGG-Kriterien auch geringfügiges Ansprechen). Ein Ansprechen wird als bestätigtes Ansprechen gewertet, wenn die Bewertung als vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen durch einen zweiten Scan im bildgebenden Verfahren nach mindestens 28 Tagen bestätigt wird. Wenn ein vollständiges Ansprechen im Bestätigungsscan ein partielles Ansprechen zeigt oder wenn ein partielles Ansprechen im Bestätigungsscan ein vollständiges Ansprechen zeigt, wird das Ansprechen als partielles Ansprechen gewertet. Patient*innen mit einem anfänglichen vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechen werden nach Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie nicht als Responder in die Gesamtansprechen-Berechnung einbezogen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.4.2 des EU-Dossiers).

Die Zeit bis zum Ansprechen wird anhand der Zeit vom Datum der ersten Studiendosis bis zum ersten bestätigten Ansprechen nach Beginn der Behandlung mit Tovorafenib bei Patient*innen mit bestätigtem vollständigem, partiellem oder geringfügigem Ansprechen (geringfügiges Ansprechen nur für LGG-Kriterien) gemessen (mediane Zeit). Das Datum des ersten Scans im bildgebenden Verfahren zur Bestätigung des Ansprechens wird als Startdatum des Ansprechens angesehen.

Die klinische Nutzenrate beruht auf dem Patientenanteil mit bestem bestätigten Gesamtansprechen (vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, geringfügiges Ansprechen bei LGG-Kriterien) oder stabiler Erkrankung über mindestens 12 Monate hinweg nach Behandlungsbeginn mit Tovorafenib. Die Bewertung der klinischen Nutzenrate erfolgt analog zum Gesamtansprechen (Ansprechrate in %).

Die Dauer des Ansprechens wird bei Patient*innen mit bestem bestätigten Gesamtansprechen (vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder geringfügiges Ansprechen bei LGG-Kriterien), bestimmt. Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeit vom Datum des ersten bestätigten Gesamtansprechens bis zum Datum des Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes jedweder Ursache. Wenn bei einem/einer Patient*in nach dem bestätigten Ansprechen kein Fortschreiten der Erkrankung und kein Tod eintritt, wird für die Dauer des Ansprechens die Zensierungszeit des progressionsfreien Überlebens verwendet. Es wird die mediane Zeit in Monaten mit zugehörigem 95%-KI berichtet.

Das progressionsfreie Überleben wird definiert als der Zeitraum zwischen der ersten verabreichten Dosis bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod durch jedwede Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. Das Fortschreiten der Erkrankung wird ebenfalls gemäß den RAPNO-LGG-, RANO-LGG- und RANO-HGG-Kriterien erhoben und analog der Dauer des Ansprechens analysiert (mediane Zeit) (siehe EU-Dossier Abschnitt 4.3.2.4.2, Tabelle 26).

Patientenrelevanz

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Tumorkontrolle von zentraler Bedeutung, da pLGG häufig in sensiblen Hirnregionen lokalisiert ist. Das fortschreitende Tumorwachstum kann infolge lokaler Raumforderung und Ödembildung zu einer Vielzahl psychischer, kognitiver und neurologischer Beeinträchtigungen führen. Dazu zählen unter anderem Krampfanfälle, Verwirrtheit, Persönlichkeitsveränderungen, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (7, 8). Der Erhalt zentralnervöser Funktionen durch eine wirksame Tumorkontrolle ist daher ein übergeordnetes Ziel jeder Therapieentscheidung. Dabei gilt nicht nur die objektive Tumorverkleinerung, sondern auch die Stabilisierung der Tumorgröße als therapeutisch relevant (9).

Kommt es zu einer Tumorprogression oder ist eine vollständige Resektion nicht möglich, werden häufig weitere, potenziell belastende Therapieformen notwendig. Eine erneute Operation muss sorgfältig abgewogen werden, da auch operative Eingriffe mit relevanter Morbidität verbunden sein können (7).

Mangels breit einsetzbarer zielgerichteter Therapien stellen Chemotherapieregime derzeit den Therapiestandard bei nicht oder nur teilweise resezierbarem pLGG dar (7). Diese gehen jedoch mit typischen, teils schwerwiegenden Nebenwirkungen einher, die zum Abbruch der Behandlung führen können. Dazu zählen unter anderem Myelosuppression, periphere Neuropathien, allergische oder anaphylaktische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion sowie das Risiko sekundärer Malignome. Mehr als 75% der Patient*innen mit pLGG entwickelten unter Chemotherapie hämatologische Toxizitäten des Grades 3 oder 4 (10, 11). Langzeittoxizitäten wie neurologische Defizite, Hörverlust oder Hormonstörungen können noch Jahre nach der Behandlung fortbestehen (12).

Auch die Strahlentherapie, die derzeit bei unzureichendem Ansprechen auf eine Chemotherapie zum Einsatz kommt, ist mit einem erhöhten Risiko für neurokognitive und neuroendokrine Spätschäden verbunden. Besonders bei Kindern und Jugendlichen wiegt dies schwer, da sich

das Nervensystem noch in der Entwicklung befindet (7). Die möglichen Folgen reichen von Einschränkungen der Konzentrations-, Gedächtnis- und Lernleistung über Intelligenzminderung, Verhaltensauffälligkeiten, Seh- und Hörstörungen bis hin zu Wachstums- und Stoffwechselstörungen. Darüber hinaus kann es zu vaskulären Schädigungen kommen, die schwerwiegende Komplikationen wie Schlaganfälle oder Hirnblutungen nach sich ziehen. Auch das Risiko für sekundäre Malignome ist erhöht und geht mit einer gesteigerten Langzeitsterblichkeit einher (9, 13, 14).

Vor diesem Hintergrund dienen Tumorsprechen und progressionsfreies Überleben im klinischen Alltag als zentrale Entscheidungskriterien für den Therapieerfolg und die Notwendigkeit eines Therapiewechsels (9). Ein objektives Ansprechen ist eng mit einer geringeren Krankheitslast und einer Verbesserung patientenberichteter Endpunkte wie Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität verknüpft (15, 16). Ansprechraten gelten daher als wichtiges Frühkriterium für die Wirksamkeit einer Therapie (17).

Die zur Beurteilung der Tumorkontrolle herangezogenen Kriterien – RAPNO-LGG (eingeführt 2020 (18)), RANO-LGG (2011 (19)) und RANO-HGG (2010 (20)) – berücksichtigen neben der Bildgebung auch den neurologischen Zustand (verbessert, stabil oder verschlechtert) sowie den Kortikosteroidverbrauch. Sie stellen etablierte und validierte Instrumente zur Erhebung des Therapieansprechens dar (18, 21).

Gerade im Kontext des chronisch fortschreitenden Verlaufs von pLGG ist ein schnelles und anhaltendes Ansprechen bei gleichzeitig möglichst geringer therapiebedingter Toxizität und einer langen progressionsfreien Zeit von entscheidender Bedeutung (9). Eine effektive Reduktion oder Stabilisierung der Tumormasse ist für die Patient*innen unmittelbar erfahrbar und wirkt sich direkt auf die physische und psychische Belastung aus. Damit erfüllt dieser Endpunkt die Anforderungen an Patientenrelevanz gemäß G-BA-VerfO, 5. Kapitel § 5 Absatz 5 (22).

Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende

Der Endpunkt langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende betrachtet das nachhaltige Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib sowie die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie dieser Patientengruppe.

Operationalisierung

Das nachhaltige Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib ist anhand des Patientenanteils mit bestätigtem Ansprechen (vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, geringfügiges Ansprechen für LGG) definiert bei Patient*innen, die nach der geplanten Behandlung von 26 Zyklen Tovorafenib (entspricht in etwa 2 Jahren) die Behandlung absetzen. Nach dem Absetzen mussten sich die Patient*innen gemäß der im Protokoll festgelegten Zeiträume routinemäßigen radiologischen Untersuchungen unterziehen. Sofern hierbei radiologische Anzeichen für das Fortschreiten der Erkrankung vorlagen, konnten die Patient*innen erneut mit Tovorafenib behandelt werden. Das nachhaltige Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib wird definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der letzten Dosis Tovorafenib bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Von der Analyse wurden

Patient*innen mit Fortschreiten der Erkrankung unter Tovorafenib-Behandlung im Rahmen der 26 Zyklen (also vor dem Absetzen von Tovorafenib) ausgeschlossen; Patient*innen mit fortschreitender Erkrankung oder Tod unter einer nachfolgenden Antitumorthherapie (einschließlich einer erneuten Behandlung mit Tovorafenib) wurden zur letzten auswertbaren Tumorbewertung vor Beginn der nachfolgenden Antitumorthherapie zensiert. Das nachhaltige Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib wird anhand der RAPNO-LGG-, RANO-LGG- und RANO-HGG-Kriterien durch das zentrale unabhängige Review Komitee bewertet.

Für die gleiche Teilpopulation (Patient*innen mit bestätigtem Ansprechen [vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, geringfügiges Ansprechen für LGG], die nach der geplanten Behandlung von 26 Zyklen Tovorafenib [entspricht in etwa 2 Jahren] die Behandlung mit Tovorafenib absetzen) wird außerdem die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie vom Zeitpunkt der letzten Tovorafenib-Einnahme bis zum Beginn der Folgetherapie berichtet.

Patientenrelevanz

Ein fehlendes nachhaltiges Ansprechen oder ein kurzer Zeitraum bis zur nächsten Antitumorthherapie bedeutet für Patient*innen mit pLGG eine erhebliche Belastung. Die zunehmende Symptomlast und die abnehmende gesundheitsbezogene Lebensqualität führen zu einer hohen psychischen und oft auch physischen Belastung. Vor diesem Hintergrund kommt den Endpunkten zur langfristigen Tumorkontrolle nach Behandlungsende eine besondere Bedeutung zu. Sie sind direkt von den Patient*innen erfahrbar, prognostisch relevant und damit im Sinne der G-BA-VerfO, 5. Kapitel § 5 Absatz 5, als patientenrelevant einzustufen (22).

Für Patient*innen mit pLGG, das nach einer oder mehreren systemischen Therapien progredient ist, stehen derzeit nur sehr begrenzt zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung. Zielgerichtete Therapien kommen in Deutschland bislang überwiegend bei etwa 17% der Patient*innen mit BRAF-V600E-Mutation zum Einsatz. Alle verfügbaren Behandlungsoptionen sind mit erheblichen Toxizitäten verbunden.

Gerade bei einer chronisch fortschreitenden Erkrankung wie dem pLGG, dass trotz guter Überlebensprognose eine langfristige Therapieplanung erfordert, ist die Vermeidung kumulativer therapiebedingter Toxizitäten ein zentrales Ziel. Ebenso wichtig ist die Ausdehnung therapiefreier Intervalle, in denen die Patient*innen möglichst stabil bleiben und keine belastenden Folgebehandlungen benötigen.

Die Endpunkte zur langfristigen Tumorkontrolle – das nachhaltige Ansprechen nach Therapieende und die Zeit bis zur nächsten Antitumorthherapie – bilden daher ein Maß für den langfristigen Behandlungserfolg. Sie liefern wichtige Informationen zur Wirksamkeit über den aktiven Behandlungszeitraum hinaus und tragen wesentlich zur Einschätzung des Zusatznutzens einer Therapie im klinischen Alltag bei.

Sehschärfe

Operationalisierung

Bei Patient*innen mit Beeinträchtigung der Sehfunktion durch die primäre Malignität oder einem Sehnervgliom wird die bestkorrigierte Sehschärfe (im Rahmen dieses Dokuments kurz als Sehschärfe bezeichnet) untersucht. Die absoluten Werte der Sehschärfe, die anhand von altersspezifischen Standardtests zur Sehschärfe (z. B. Teller Acuity Cards® II, HOTV) ermittelt und unter Verwendung des Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logMAR) angegeben werden, sind zusammen mit den Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patient*innen mit einer Abnahme oder Zunahme der Sehschärfe von $\geq 0,2$ logMAR werden pro Visite und über alle Bewertungen nach der Behandlung während der Studie zusammengefasst (siehe auch Abschnitt 4.3.2.4.2 des EU-Dossiers).

Patientenrelevanz

Eine Einschränkung der Sehschärfe hat für Patient*innen mit pLGG unmittelbare und tiefgreifende Folgen: Sie geht mit einer deutlich verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Betroffene zeigen signifikant niedrigere Werte in patientenberichteten Skalen des Children's Visual Function Questionnaire (CVFQ), insbesondere in den Bereichen Kompetenz, Familieneinfluss und Persönlichkeit. Kinder mit leichten, mittelschweren oder schweren Sehschärfeeinschränkungen erreichen durchweg niedrigere Subskalenwerte als Kinder mit normalem Sehvermögen, was auf eine reduzierte sehspezifische Lebensqualität hinweist (23).

Die Sehschärfe ist somit ein zentraler funktioneller Parameter, der eng mit der Alltagsfähigkeit, schulischen Teilhabe und langfristigen neurokognitiven Entwicklung verknüpft ist. Entsprechend wird der Erhalt der Sehschärfe in den Leitlinien, neben dem Tumoransprechen und dem progressionsfreien Überleben, als wichtiges Therapieziel benannt. Ein endgültiger Sehverlust, eine Verschlechterung des verbliebenen Sehvermögens, ein Nystagmus bei Säuglingen und Kleinkindern, ein Sehverlust im zweiten Auge bei bereits bestehender Blindheit des ersten Auges sowie eine Verschlechterung um mindestens 0,2 logMAR gelten als Indikationen für die Einleitung einer nicht-chirurgischen Behandlung bei Patient*innen mit nicht resezierbarem pLGG (9, 24).

Trotz bestehender Therapieoptionen erlitten 45% der Patient*innen mit pLGG eine Verschlechterung der Sehschärfe nach chirurgischer Resektion, systemischer Therapie oder Strahlentherapie (25). Die logMAR-Charts, die als Goldstandard zur Beurteilung der Sehschärfe in klinischen Studien und im Behandlungsalltag gelten, bieten ein valides, objektives und verzerrungsarmes Instrument mit hoher Messgenauigkeit (24, 26).

Eine Stabilisierung oder Verbesserung der Sehschärfe ist für Patient*innen unmittelbar erfahrbar und wirkt sich direkt auf ihre Lebensqualität aus. Damit erfüllt dieser Endpunkt die Anforderungen an Patientenrelevanz gemäß G-BA-VerfO, 5. Kapitel § 5 Absatz 5 (22).

Symptomatik

Die Symptomatik wird anhand der beiden Fragebögen PROMIS und (PedsQL – Cancer) durch Patient*innen oder Eltern/Betreuer bewertet.

Operationalisierung

Zur Erfassung der Symptomatik durch Patient*innen (8-17 Jahre) wird der Fragebogen PROMIS-Pediatric-49 Profile/Parent-Proxy-49 Profile mit der Domäne für Fatigue bzw. Müdigkeit sowie der PROMIS-CSF7a verwendet, welche Informationen über die kognitiven Funktionen bei Kindern liefert. Die PROMIS-kognitive Kurzform liegt nur für englischsprachige Patient*innen oder Eltern/Betreuer in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), Australien und dem Vereinigten Königreich (UK) vor (siehe auch Abschnitt 4.3.2.4.3 des EU-Dossiers). Für Patient*innen über 17 Jahre wird der PROMIS-CSF8a zur kognitiven Funktion bei Erwachsenen verwendet, Ergebnisse aber aufgrund der zu kleinen Fallzahl nicht berichtet.

Der PedsQL – Cancer 3.0 ist ein krankheitsspezifisches Maß, welches 8 Dimensionen bewertet: Schmerzen/Verletzungen, Übelkeit, Angst vor Eingriffen, Angst vor Behandlungen, Sorgen, kognitive Probleme, wahrgenommenes körperliches Erscheinungsbild und Kommunikation. Es werden Werte für die 8 Dimensionen sowie ein Gesamtwert angegeben. Es gibt verschiedene Formulare für Eltern/Betreuer von Patient*innen im Alter von 2 bis 18 Jahren sowie parallele Selbstausskunftsformulare für Patient*innen im Alter von 5 bis 25 Jahren (siehe auch Abschnitt 4.3.2.4.3 des EU-Dossiers).

Für beide Instrumente werden zu den Zyklen 4, 13, 22 und zum Behandlungsende die gepaarte mittlere Veränderung zum Ausgangswert bestimmt, deskriptiv als Mittelwertdifferenzen relativ zum Ausgangswert berichtet und explorativ auf Veränderungen zum Ausgangswert getestet.

Patientenrelevanz

Kognitive Einschränkungen und Fatigue wirken sich unmittelbar auf die schulische Leistungsfähigkeit, die Alltagsbewältigung und die psychosoziale Entwicklung von Patient*innen mit pLGG aus. Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigen betroffene Kinder und Jugendliche eine deutlich verringerte kognitive Funktion und berichten häufiger über Fatigue und Sorgen (27). Diese Symptome stellen eine erhebliche Belastung dar und beeinflussen die Lebensqualität maßgeblich.

Die Einordnung des pLGG als chronisch fortschreitende Erkrankung erfordert eine Versorgung, die gezielt auf die Vermeidung und Reduktion dieser Symptomatik ausgerichtet ist (9, 12, 24). Bereits der Erhalt zentralnervöser Funktionen ist bei der pLGG ein wichtiges Therapieziel (9).

Für die Erfassung dieser patientenrelevanten Aspekte wurden in der Studie FIREFLY-1 validierte Instrumente eingesetzt. Die Fragebögen PROMIS und PedsQL – Cancer 3.0 liefern laut Validierungsstudien zuverlässige und valide Messwerte sowohl in Kinder- als auch in Eltern- bzw. Betreuerberichten und sind für die Erhebung von Outcomes in klinischen Studien bei pädiatrischen Tumorerkrankungen geeignet (28, 29).

Im Rahmen einer patientenzentrierten Versorgung ist die Erhebung der Symptomatik aus Sicht der Patient*innen ein zentraler Endpunkt. Patientenberichtete Endpunkte spiegeln das subjektive Erleben der Patient*innen direkt wider und sind daher im Sinne der G-BA-VerfO, 5. Kapitel § 5 Absatz 5, als patientenrelevant einzustufen (22). Die eingesetzten Instrumente PROMIS und PedsQL – Cancer 3.0 wurden bereits in früheren Nutzenbewertungen als patientenrelevant anerkannt (30).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für die Studie FIREFLY-1 der patientenberichtete Fragebogen PedsQL – Core herangezogen.

PedsQL – Core

Bei Patient*innen ab 2 Jahren wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens PedsQL – Core für den/die Patient*in oder die Eltern/Betreuer bewertet.

Operationalisierung

Der PedsQL – Core (Version 4.0) ist ein generisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht aus bis zu insgesamt 23 Items zu den 4 Subskalen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion. Es gibt verschiedene Formulare für Eltern/Betreuer von Patient*innen im Alter von 2 bis 18 Jahren sowie parallele Selbstauskunftsformulare für Patient*innen im Alter von 5 bis 25 Jahren (siehe auch Abschnitt 4.3.2.4.3 des EU-Dossiers) (31).

Für den PedsQL – Core werden zu den Zyklen 4, 13, 22 und zum Behandlungsende die gepaarte mittlere Veränderung zum Ausgangswert bestimmt, deskriptiv als Mittelwertdifferenzen relativ zum Ausgangswert berichtet und explorativ auf Veränderungen zum Ausgangswert getestet.

Patientenrelevanz

Eine eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität wirkt sich unmittelbar auf das tägliche Leben, die soziale Teilhabe und die emotionale Stabilität von Patient*innen mit pLGG aus. Im Vergleich zur Normalbevölkerung berichten betroffene Patient*innen signifikant niedrigere Werte in den Bereichen emotionaler, rollenspezifischer und sozialer Funktion (27).

Neben der Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik ist daher auch der Erhalt bzw. die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein zentrales Ziel in der Versorgung von Patient*innen mit pLGG. Besonders im Fokus stehen dabei der Schutz zentralnervöser Funktionen in verschiedenen Bereichen sowie die langfristige Sicherung der Teilhabe am alltäglichen Leben (9, 12, 24).

Das eingesetzte Instrument PedsQL – Core (Version 4.0) ist umfassend validiert. Studien belegen gute psychometrische Eigenschaften wie Reliabilität, Inhalts- und Konstruktvalidität sowie eine breite Anwendbarkeit in klinischen Studien und unterschiedlichen Populationen (29, 32, 33). Die hier erfasste Patientenwahrnehmung der Funktionalität in verschiedenen Lebensbereichen ist direkt erfahrbare und damit im Sinne der G-BA-VerfO, 5. Kapitel § 5 Absatz

5, als patientenrelevant einzustufen (22). Der G-BA hat den PedsQL bereits in früheren Verfahren als patientenrelevant anerkannt (34).

Sicherheit

In der Endpunktkategorie Sicherheit werden für die Studie FIREFLY-1 UE betrachtet.

UE

Operationalisierung

Die Darstellung UE und Auswahl spezifischer UE erfolgt gemäß der Methodik von IQWiG und G-BA auf Basis der Häufigkeiten, welche deskriptiv berichtet werden (siehe auch Abschnitt 4.3.2.5 des EU-Dossiers). Folgende Analysen zu UE werden im vorliegenden Dossier für die Studie FIREFLY-1 dargestellt:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- Gesamtrate SUE
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
- UE nach System Organ Class(SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA) und PT, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer*innen in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Studienteilnehmer*innen und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmer*innen in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in einem Studienarm aufgetreten sind
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv)

Auf die Darstellung der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse wird verzichtet.

Patientenrelevanz

Die Vermeidung bzw. Verringerung von UE zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und stellt ein zentrales Therapieziel für Patient*innen mit pLGG dar (9, 12, 24). Aufgrund der starken physischen und psychischen Belastung von UE bildet die Erhebung von UE zudem eine wichtige Fragestellung im Rahmen von klinischen Studien. Die Auswertungen

in diesem Endpunkt sind somit im Sinne der G-BA Verfo 5. Kapitel §5 Absatz 5 patientenrelevant (22).

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 25-27.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Es werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

In der Studie FIREFLY-1 werden die im statistischen Analyseplan präspezifizierten aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren definiert:

- BRAF-Veränderung (BRAF-Fusion vs. BRAF-Mutation)
- Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. 2 vs. 3 vs. >3)
- Vorangegangene MEK-Inhibitor-Therapie
- Vorangegangene BRAF-Inhibitor-Therapie
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (6 Monate bis <2 Jahre vs. 2 Jahre bis <6 Jahre vs. 6 Jahre bis <12 Jahre vs. 12 Jahre bis <16 Jahre vs. 16 Jahre bis ≤25 Jahre)
- Abstammung (kaukasisch vs. andere)

Im Rahmen des Bewertungsumfangs für das EU-Dossier wurden zum einen Subgruppenanalysen zur Anzahl vorangegangener Therapielinien (1 vs. ≥ 2) sowie zum Alter (ohne Spezifikation der Kategorisierung) angefragt (Abschnitt 3, Tabelle 18 des EU-Dossiers). Zum anderen wurden in PICO 5 und PICO 6 Auswertungen zur Population „Patients > 1 year old with a BRAF V600E mutation (subpopulation)“ sowie in PICO 7 und PICO 8 Auswertungen zu „Patients with BRAF fusions, rearrangements, or V600 (non-E) mutations (subpopulation)“ gefordert. Diese stellen zwar Subpopulationen dar, entsprechen jedoch zugleich dem potenziellen Effektmodifikator „BRAF-Veränderung“.

Im EU-Dossier wurde auf Subgruppenanalysen nach Anzahl vorangegangener Therapielinien sowie nach Alter verzichtet, da diese im Rahmen einer Machbarkeitsanalyse als nicht sinnvoll umsetzbar bewertet wurden (Abschnitt 4.3.6 des EU-Dossiers).

In Abhängigkeit vom BRAF-Mutationsstatus und den verfügbaren Therapieoptionen stellen die Patient*innen im Anwendungsgebiet von Tovorafenib klar unterscheidbare klinische Gruppen dar. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung stehen derzeit keine zielgerichtete Therapien zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund ist die Differenzierung nach Art der BRAF-Veränderung medizinisch relevant, insbesondere im Hinblick auf den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei Patient*innen mit BRAF-Fusionen (vgl. Angaben in Modul 3).

Aufgrund dieser Relevanz werden die entsprechenden Subgruppen im Folgenden deskriptiv näher betrachtet. In der Studie FIREFLY-1 wiesen 22 von 137 Patient*innen (16,1 %) eine BRAF-V600-Mutation auf, während 101 von 137 Patient*innen (73,7 %) eine

KIAA1549:BRAF-Fusion aufwiesen (diese Gruppe entspricht der Population mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung) (Abschnitt 5.3.1.1 des EU-Dossiers, Tabelle 41).

Berichtete Ergebnisse für Patient*innen mit BRAF-V600-Mutationen finden sich in Abschnitt 5.3.2.2.4 des EU-Dossiers, die Ergebnisse für Patient*innen mit BRAF-Fusionen oder -Umlagerung in Abschnitt 5.3.3.2.4. Ziel dieser Analysen war nicht ein Vergleich der beiden Subpopulationen untereinander, sondern jeweils der Vergleich von Tovorafenib mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bzw. mit Trametinib. Gleichwohl können die Ergebnisse zur qualitativen Annäherung an mögliche Effektunterschiede zwischen den Subpopulationen herangezogen werden.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in beiden Subpopulationen (vor allem bei den Patient*innen mit BRAF-V600-Mutationen) lassen sich zwar keine abschließenden Schlussfolgerungen ziehen. In der Gesamtschau und auf rein deskriptiver Basis zeigt sich jedoch, dass Patient*innen mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung tendenziell besser auf eine Behandlung mit Tovorafenib ansprechen als Patient*innen mit BRAF-V600-Mutation, was sich unter anderem im ORR, CBR und PFS widerspiegelt.

Diese Interpretation erfolgt ausschließlich qualitativ auf Basis der Daten im EU-Dossier. Auf eine quantitative Subgruppenanalyse wird aufgrund des einarmigen Studiendesigns der FIREFLY-1-Studie ausdrücklich verzichtet.

Insgesamt sprechen die Beobachtungen zu ORR, CBR und PFS nicht dagegen, dass Dabrafenib in Kombination mit Trametinib weiterhin die bevorzugte Therapieoption für pädiatrische Patient*innen mit einer BRAF-V600E-Mutation darstellen wird (vgl. Angaben in Modul 3).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die*

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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 pivotale Studie FIREFLY-1 hat ein einarmiges, nicht vergleichendes Studiendesign. Für die Teilpopulation mit rezidiertem oder progredientem pLGG mit BRAF-V600E-Mutation wurde im Rahmen des EU-Dossiers die relative Wirksamkeit von Tovorafenib gegenüber der in Deutschland verfügbaren Kombinationstherapie Dabrafenib/Trametinib in einem nicht-verankerten („unanchored“) indirekten Vergleich ermittelt. Es wurden die individuellen Patientendaten aus der Studie FIREFLY-1 und die aggregierten Daten zur Vergleichstherapie aus der Studie von Bouffet et al. herangezogen (EU-Abschnitte 4.3.4.2 und 5.3.2). Im EU-Dossier werden die so genannten Patient-adjusted Indirect Comparison (PAIC)-Analysen des indirekten Vergleichs für die Endpunkte Tumorsprechen mittels Gesamtansprechen sowie progressionsfreies Überleben berichtet (vgl. methodische Beschreibung in Appendix B.2 sowie Ergebnisdarstellung in Abschnitt 5.3.2.2.4, Tabelle 60 und 61 im EU-Dossier).

Dieser Vergleich kann theoretisch als einordnend und informativ für den deutschen Versorgungskontext betrachtet werden, da die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib eine zentrale Stellung in der Behandlung von Patient*innen mit BRAF-V600-Mutationen einnimmt.

Ebenso wurde im EU-Dossier ein Vergleich von Tovorafenib gegenüber einer Monotherapie mit Trametinib bei Patient*innen mit BRAF-Fusionen oder -Umlagerungen dargestellt (vgl. Ergebnisse in Abschnitt 5.3.3.2.4 des EU-Dossiers). Aufgrund der fehlenden Zulassung von Trametinib als Monotherapie in dieser Patientenpopulation wird dieser Vergleich als nicht relevant für den deutschen Versorgungskontext bewertet.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zu einer zVT sind nicht erforderlich. Im vorliegenden Dossier wird daher auf die Darstellung des indirekten Vergleichs verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Keine RCT verfügbar.					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-6 ist der 26.03.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext

gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

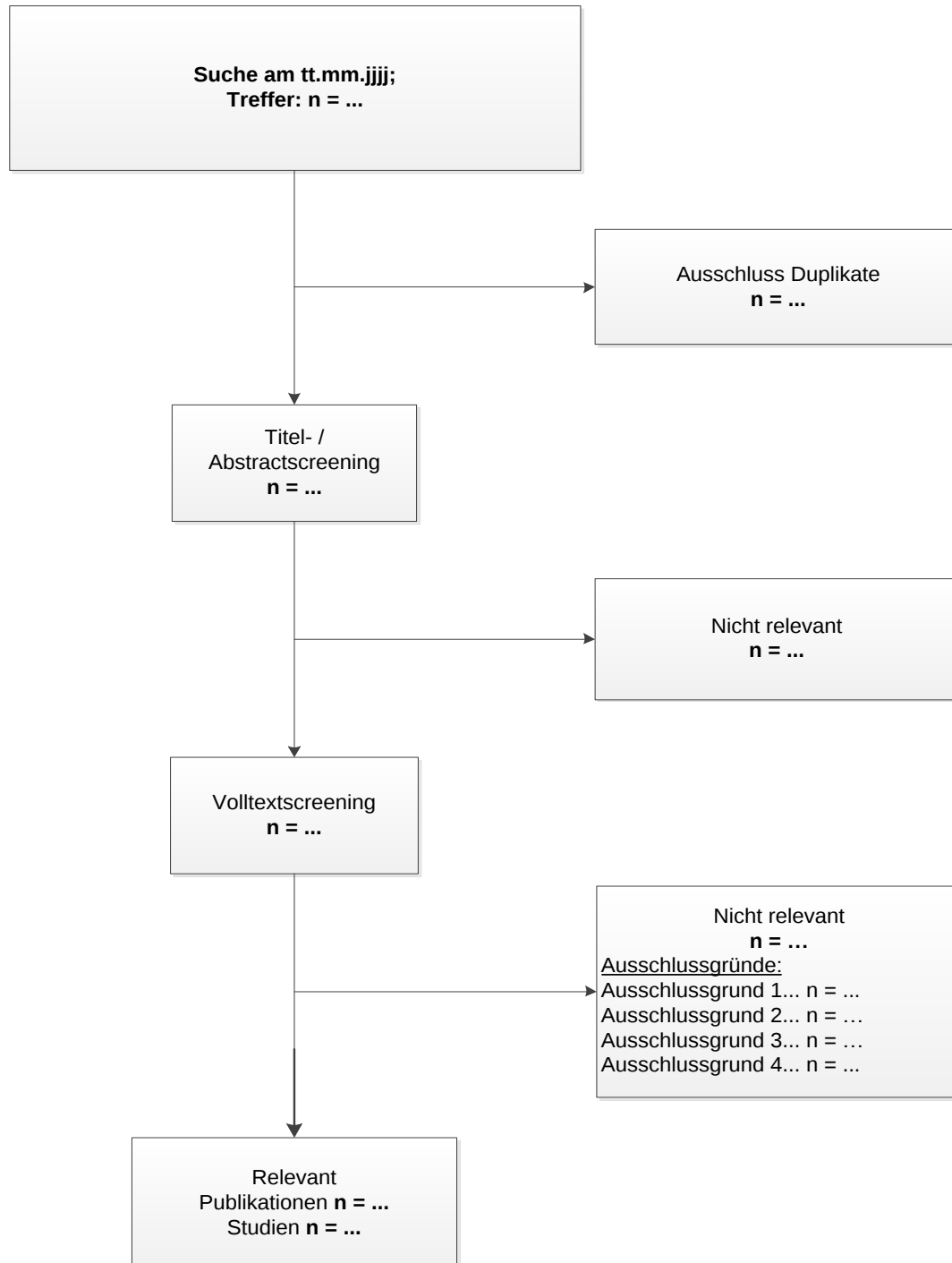


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT wurde am 17.03.2026 durchgeführt und erzielte insgesamt 22 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 4) verblieben 18 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden alle Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen (Abbildung 2).

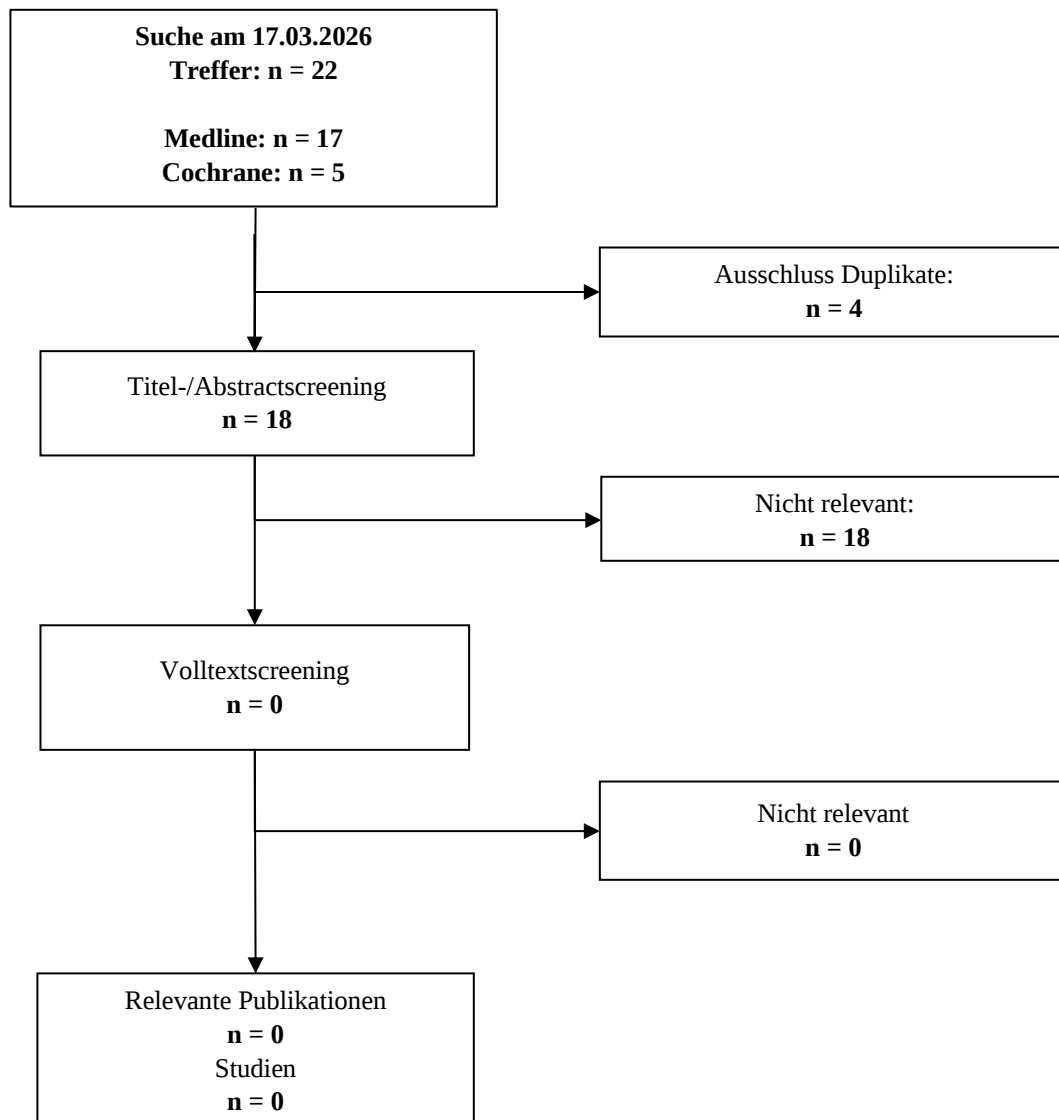


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche– Suche nach nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 17.03.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevante Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 17.03.2026.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Keine relevanten Studien identifiziert.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend.			
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-14 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren

Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte

Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel, wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 3: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche

herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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 die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-26 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				
ITT: Intention to treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-29 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
FIREFLY-1	ja	nein ^a	laufend	Bis zu 48 Monate Primärer Datenschnitt (9-Monats-Datenschnitt): 22.12.2022 1-Jahres-Datenschnitt: 05.06.2023 2-Jahres-Datenschnitt: 10.05.2024 3-Jahres-Datenschnitt: 06.06.2025 Finale Analyse: für 2. Quartal 2027 erwartet	Arm 1: niedrig-gradiges Gliom; einmal wöchentlich 420 mg/m ² Tovorafenib. Arm 2: niedrig-gradiges Gliom (Expansionskohorte); einmal wöchentlich 420mg/m ² Tovorafenib. Arm 3: Fortgeschrittene solide Tumore; einmal wöchentlich 420 mg/m ² Tovorafenib.
CLIN-60310-450	nein	ja ^a	laufend	Bis zu 24 Monate Gefolgt von bis zu 24 Monate Langzeitnachbeobachtung	Arm 1: niedrig-gradiges Gliom; einmal wöchentlich 380 mg/m ² Tovorafenib.
a: Ipsen Pharma hält die Vermarktungsrechte für Europa und Japan mg: Milligramm; m ² : Quadratmeter					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-30 ist der 26.03.2026

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CLIN-60310-450	Die Studie befand sich zum Zeitpunkt der Dossiererstellung in der Rekrutierungsphase, somit liegen keine relevanten Daten vor.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

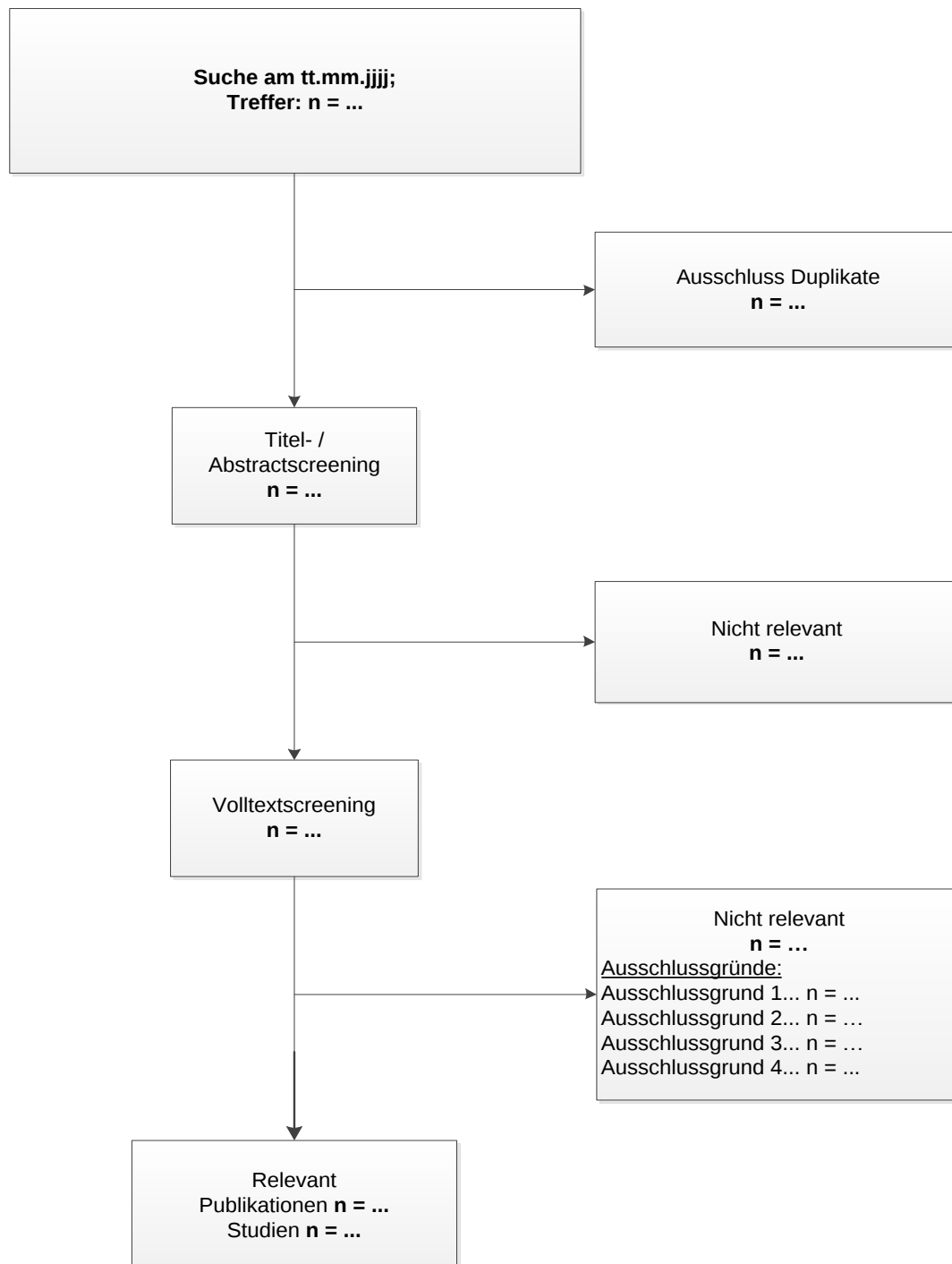


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

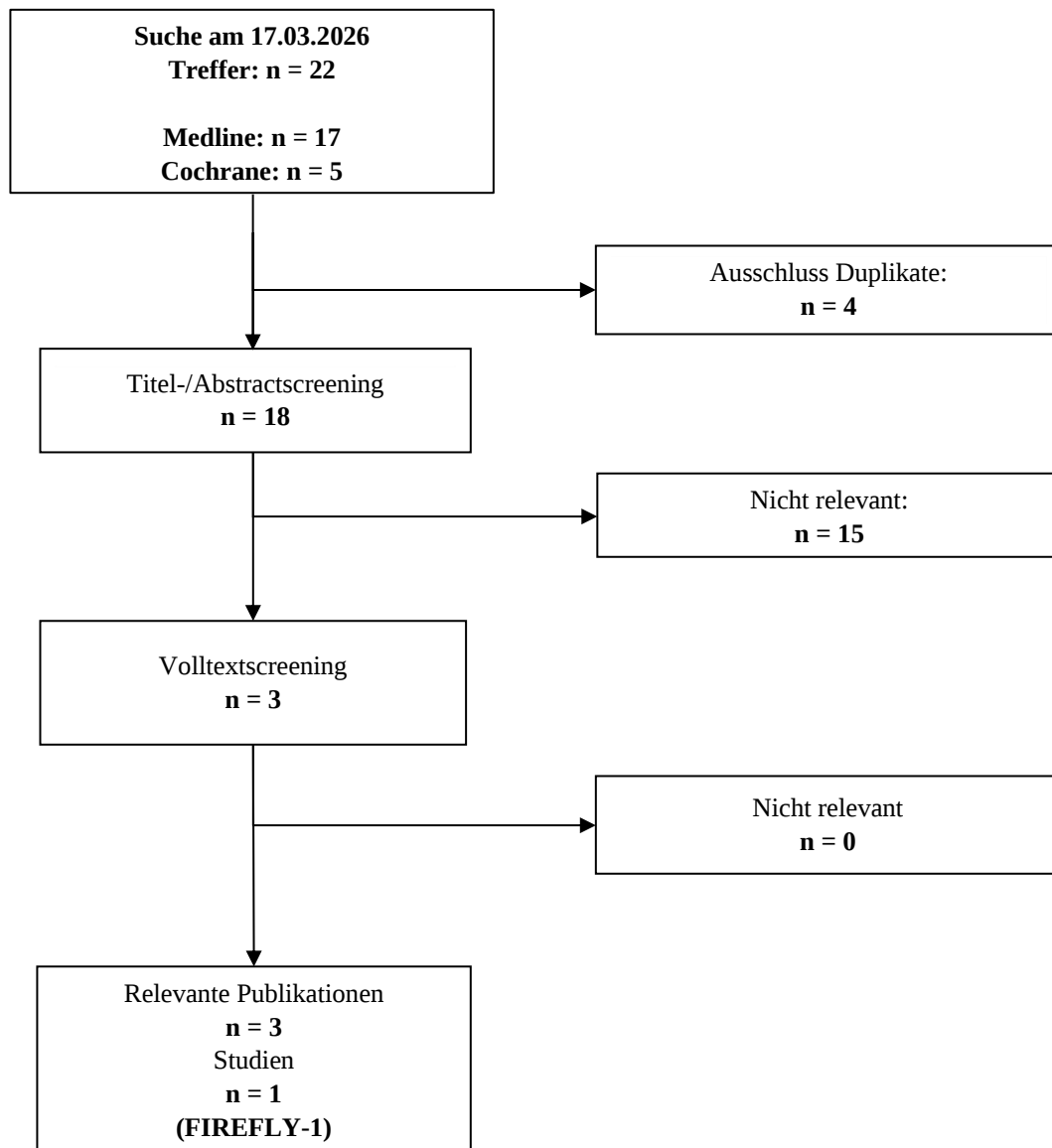


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen wurde am 17.03.2026 durchgeführt und erzielte insgesamt 22 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 4) verblieben 18 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 15 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 3 Treffer wurden im Volltext gesichtet. Es wurde keine Publikationen ausgeschlossen, somit verblieben 3 relevante Publikationen zu einer Studie (FIREFLY-1, (35-37)) (Abbildung 5).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FIREFLY-1	Clinicaltrials.gov (CT.gov): NCT04775485 (38) Clinical Trials Information System (CTIS): 2024-510691-20-00 (39) EU-Clinical Trials Register (EU-CTR): 2020-003657-30 (40)	Ja	Ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-32 ist der 17.03.2026.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-33 ist der 17.03.2026.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter

Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-34: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
FIREFLY-1	ja	nein	ja ^e	ja (41, 42)	ja (38-40)	ja (35-37, 43)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. e: Ipsen Pharma hält die Vermarktungsrechte für Europa und Japan						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover et cetera>	Pop-ulation <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schwerges rad>	Interven- tionen (Zahl der randomisie- rten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FIREFLY-1	Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studie FIREFLY-1 findet sich im EU-Dossier in Abschnitt 5.2.1.3., Tabelle 35.					
EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera
FIREFLY-1	Die Charakterisierung der Intervention findet sich im EU-Dossier in Abschnitt 5.1.1, Tabelle 29, sowie Abschnitt 5.2.1.3., Tabellen 35 und 36.		
EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung			

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulation mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
FIREFLY-1	Die Charakterisierung der Studienpopulation findet sich im EU-Dossier in Abschnitt 5.3.1.1., Tabelle 41.			
EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des klinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tovorafenib als Monotherapie zur Behandlung von „Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedriggradig 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.)“, werden die Ergebnisse der einarmigen Studie FIREFLY-1 herangezogen.

FIREFLY-1

Die Studie FIREFLY-1 (NCT04775485) ist eine internationale, multizentrische, offene Phase-II-Studie. Ziel der Studie ist die Untersuchung und Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tovorafenib bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (6 Monate bis

25 Jahre) mit rezidiviertem oder progredientem pLGG oder fortgeschrittenen soliden Tumoren. Die Studie umfasst 3 Behandlungsarme:

- Arm 1 (pivotal): Patient*innen mit pLGG und aktivierender BRAF-Veränderung (u. a. BRAF-V600-Mutationen oder KIAA1549:BRAF-Fusionen)
- Arm 2 (Expansionskohorte): Patient*innen mit pLGG und aktivierenden oder vermutlich aktivierenden RAF-Veränderung (z. B. BRAF- oder CRAF/RAF1-Fusionen).
- Arm 3 (fortgeschrittene solide Tumoren): Patient*innen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine aktivierende oder voraussichtlich aktivierende RAF-Fusion aufweisen.

Arm 3 ist für die betrachtete Fragestellung nicht relevant. Entsprechend werden ausschließlich Ergebnisse für die Wirksamkeit aus Arm 1 sowie für die Sicherheit aus Arm 1 und Arm 2 berichtet. Weitere Informationen zum Studiendesign der Studie FIREFLY-1 sind im EU-Dossier in Abschnitt 4.3.1 zu finden.

Datenschnitt

Für die Studie FIREFLY-1 liegen folgende Datenschnitte vor:

- Primärer Datenschnitt (9-Monats-Datenschnitt): 22.12.2022
- 1-Jahres-Datenschnitt: 05.06.2023
- 2-Jahres-Datenschnitt: 10.05.2024 (als EU-Datenschnitt bezeichnet, im vorliegenden Dossier dargestellt, sowie Grundlage des Zulassungsdossiers)
- 3-Jahres-Datenschnitt: 06.06.2025 (als 3-Jahres-Datenschnitt bezeichnet, im vorliegenden Dossier dargestellt)
- Finale Analyse: für 2. Quartal 2027 erwartet.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauern der Studie FIREFLY-1 sind dem EU-Dossier in Abschnitt 5.2.1.3, Tabelle 39 und Abschnitt 5.3.1.2.2, Tabelle 43 zu entnehmen.

Folgetherapien

Für die Studie FIREFLY-1 sind die Folgetherapien dem EU-Dossier in Abschnitt 5.2.1.3, Tabelle 37 zu entnehmen, welche im Detail die in Tabelle 4-38 gelisteten Therapien einschließt.

Tabelle 4-38: Folgetherapien

Folgetherapie	Anzahl an Patient*innen zum EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024	Anzahl an Patient*innen zum 3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025
Pharmakotherapie		
Bevacizumab	1	1
Binimetinib	0	1
Carboplatin	2	2
Dabrafenib	2	2
Everolimus	1	1
Hydroxychloroquin	1	1
Lomustin	2	2
Procarbazin	1	1
Selumetinib	1	1
Temozolomid	2	2
Thioguanin	1	1
Tovorafenib	3	10
Trametinib	3	4
Valproat	1	1
Vincristin oder Vinblastin	4	4
Radiotherapie	6	7
Chirurgischer Eingriff	6	9
EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung		

Insgesamt erhielten 20 Patient*innen zum 2-Jahres-Datenschnitt (10.05.2024) und 29 Patient*innen zum 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) mindestens eine Folgetherapie.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patientencharakteristika der pivotalen Studie FIREFLY-1 zeigen eine hohe Übereinstimmung mit der Zielpopulation von Tovorafenib im deutschen Versorgungskontext. Das mediane Alter der eingeschlossenen Patient*innen lag bei 8 Jahren und entspricht damit weitgehend dem in Deutschland beobachteten Median (6). Auch die Geschlechterverteilung in der Studie (Verhältnis männlich zu weiblich: 1,10:1) spiegelt die demografische Verteilung in der deutschen Versorgungssituation wider (6).

Darüber hinaus war die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patient*innen kaukasischer Abstammung. Die Studie wurde überwiegend in Studienzentren in Europa, Nordamerika und Australien durchgeführt. Der dortige Versorgungsstandard entspricht dem in Deutschland, was die strukturelle Vergleichbarkeit zusätzlich unterstützt.

Vor dem Hintergrund dieser demografischen und versorgungsbezogenen Parallelen ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie FIREFLY-1 auf die Versorgungssituation in Deutschland auszugehen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FIREFLY-1	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die pivotale Studie FIREFLY-1 ist eine internationale, multizentrische, offene, einarmige Studie. Somit entfällt die Beschreibung zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder Patient*innen noch behandelnde Personen verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für die Studie FIREFLY-1 als hoch eingestuft.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität		Morbidität				Lebensqualität	Sicherheit
	Gesamtüberleben	Tumoransprechen ^a	Progressions-freies Überleben	Langfristige Tumor-kontrolle nach Behandlungsende ^b	Sehschärfe	Symptomatik ^c	PedsQL – Core	UE
FIRE-FLY-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Anhand der Raten Gesamtansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, klinische Nutzenrate und Dauer des Ansprechens operationalisiert. b: Anhand der Operationalisierungen nachhaltiges Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib sowie die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthérapie bei Patient*innen mit bestätigtem Ansprechen (vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, geringfügiges Ansprechen für LGG), die nach der geplanten Behandlung von 26 Zyklen Tovorafenib (entspricht in etwa zwei Jahren) die Behandlung mit Tovorafenib absetzen. c: Berichtet werden die Ergebnisse der Fragebögen PROMIS und PedsQL – Cancer. LGG: Niedrig-gradiges Gliom; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; UE: Unerwünschtes Ereignis; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System								

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIREFLY-1	Das Gesamtüberleben wird definiert als Zeitraum vom Datum der ersten Dosis bis zum Datum des Todes. Ein Patient*in, dessen Tod zum Zeitpunkt der Analyse nicht bekannt ist, wird zum Datum seines letzten bekannten Lebensdatums zensiert. Weiterführende Informationen zur statistischen Analyse finden sich im EU-Dossier in Abschnitt 4.3.2.6.
EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des Studiendesigns der pivotalen Studie FIREFLY-1 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch zu werten. Da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv bewertbaren Endpunkt handelt, bei dem die methodischen Limitationen einer einarmigen Studie einen untergeordneten Einfluss haben, kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Abschnitt 5.3.1.2.4 des EU-Dossiers mit der zugehörigen Tabelle 45 berichtet die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Insgesamt traten im Full Analysis Set im Studienverlauf 3 Todesfälle auf. Für alle 3 Todesfälle bestätigten die Prüfer*innen einen kausalen Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Grunderkrankungen oder daraus resultierenden Komplikationen, jedoch keinen Zusammenhang mit der Tovorafenib-Behandlung.

Im Rahmen der Darstellung der UE (Abschnitt 4.3.2.3.3.8) wurden 4 Todesfälle berichtet. Die Diskrepanz zu den Ergebnissen des Gesamtüberlebens ist der Langzeitbeobachtung in Arm 2 der Studie FIREFLY-1 zuzuordnen. Der weitere Todesfall wurde durch die Prüfer*innenebenfalls als im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung oder daraus resultierenden Komplikationen stehend eingestuft.

Der 3-Jahres-Datenschnitt zum Cut-Off 06.06.2025 unterstützt die Ergebnisse des EU-Datenschnitts. Auch zu diesem späteren Zeitpunkt waren insgesamt 3 Todesfälle berichtet worden. Weitere Details können Tabelle 4-51 sowie dem Anhang 4-G entnommen werden.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIREFLY-1	Das Tumoransprechen wird anhand des Gesamtansprechens, Zeit bis zum Ansprechen, klinische Nutzenrate und Dauer des Ansprechens erhoben. Für alle Endpunkte erfolgt die Erfassung jeweils anhand der Kriterien RAPNO-LGG, RANO-LGG und RANO-HGG gemäß der Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review Komitee (siehe EU-Dossier Abschnitt 4.3.2.2, Tabelle 26). Das <u>Gesamtansprechen</u> wird anhand der Anzahl der Patient*innen mit dem besten bestätigten Gesamtansprechen dargestellt, woraus der Patientenanteil (in %) mit entsprechendem (Clopper-Pearson-) Konfidenzintervall berechnet wurde (Ansprechrage). Das beste bestätigte Gesamtansprechen ist definiert als das beste Gesamtansprechen (vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen, geringfügiges Ansprechen [nur bei LGG-Kriterien]), welches seit Beginn der Behandlung, jedoch vor dem Datum einer nachfolgenden Antitumorthherapie, erreicht wurde. Ein Ansprechen wird als bestätigtes Ansprechen gewertet, wenn die Bewertung als vollständiges Ansprechen oder partielles Ansprechen durch einen zweiten Scan im bildgebenden Verfahren nach mindestens 28 Tagen bestätigt wird. Wenn ein vollständiges Ansprechen im Bestätigungsscan ein partielles Ansprechen zeigt oder wenn ein partielles Ansprechen im Bestätigungsscan ein vollständiges Ansprechen zeigt, wird das Ansprechen als partielles Ansprechen gewertet. Patient*innen mit einem anfänglichen vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechen werden nach Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie nicht als Responder in die Gesamtansprechen-Berechnung einbezogen (siehe auch Abschnitt 4.3.2.4.2 des EU-Dossiers). Eine Patient*in, der*die ohne bildgebende Untersuchung nach Studienbeginn verstorben ist, wird als nicht bewertbar klassifiziert. Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> wird anhand der Zeit vom Datum der ersten Studiendosis bis zum ersten bestätigten Ansprechen nach Beginn der Behandlung mit Tovorafenib bei Patient*innen mit bestätigtem vollständigen, partiellen oder geringfügigen Ansprechen (geringfügiges Ansprechen nur für LGG-Kriterien) gemessen. Das Datum des ersten Scans im bildgebenden Verfahren zur Bestätigung des Ansprechens wird als Startdatum des Ansprechens angesehen. Es wird die mediane Zeit in Monaten mit zugehörigem 95%-KI berichtet. Die <u>klinische Nutzenrate</u> beruht auf dem Patientenanteil mit bestem bestätigten Gesamtansprechen (vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, geringfügiges Ansprechen bei LGG-Kriterien) oder stabiler Erkrankung über mindestens 12 Monate hinweg nach Behandlungsbeginn mit Tovorafenib. Die Bewertung der klinischen Nutzenrate erfolgt analog zum Gesamtansprechen (Ansprechrage in % sowie das zugehörige 95%-KI).

Studie	Operationalisierung
	Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als die Zeit vom Datum des ersten bestätigten Gesamtansprechens bis zum Datum des Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes jedweder Ursache. In die Analyse gehen die Patient*innen mit bestem bestätigten Gesamtansprechen (vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder geringfügiges Ansprechen [bei LGG-Kriterien]) ein. Wenn bei einem/einer Patient*in nach dem bestätigten Ansprechen kein Fortschreiten der Erkrankung und kein Tod eintritt, wird für die Dauer des Ansprechens die Zensierungszeit des progressionsfreien Überlebens verwendet. Es wird die mediane Zeit in Monaten mit zugehörigem 95%-KI berichtet. Weiterführende Informationen zur statistischen Analyse finden sich im EU-Dossier in Abschnitt 4.3.2.6.
EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung; HGG: Hoch-gradiges Gliom; EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung JCA: Gemeinsames klinisches Bewertungsverfahren; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedrig-gradiges Gliom; RAPNO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des Studiendesigns der pivotalen Studie FIREFLY-1 ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

In Abschnitt 5.3.1.2.4 im EU-Dossier mit den zugehörigen Tabellen 45 und 46 werden die Ergebnisse zum Tumorsprechen berichtet. Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind dem EU-Dossier in Abschnitt 5.3.1.2.4 Abbildung 12-14 zu entnehmen.

Der 3-Jahres-Datenschnitt zum Cut-Off 06.06.2025 unterstützt die Ergebnisse des EU-Dossier-Datenschnitts und es ist eine verlängerte mediane Dauer des Ansprechens gegenüber dem EU-Dossier-Datenschnitt zu beobachten. Weitere Details können Tabelle 4-51 sowie dem Anhang 4-G entnommen werden.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIREFLY-1	Das progressionsfreie Überleben wird definiert als Zeitraum zwischen der Verabreichung der ersten Dosis und dem ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod durch jedwede Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Fortschreiten der Erkrankung wird gemäß den RAPNO-LGG-, RANO-LGG- und RANO-HGG-Kriterien erhoben (siehe EU-Dossier Abschnitt 4.3.2.2, Tabelle 26). Die Zensierungsregeln sind im EU-Dossier Abschnitt 4.3.2.6, Tabelle 27 aufgeführt. Das früheste Datum eines messbaren Tumors, eines nicht messbaren Tumors und eines neuen Tumorherds (new lesion) wird als Ereignisdatum des progressionsfreien Überlebens verwendet, wenn es bei einer Visite als Fortschreiten der Erkrankung deklariert wird. Es wird die mediane Zeit in Monaten mit zugehörigem 95%-KI berichtet. Für Arm 1 wurden die Tumorbewertungen alle 3 Zyklen nach der Behandlung durchgeführt. Das Zeitfenster für 2 aufeinanderfolgende Untersuchungen (gemessen als Tage seit der letzten Untersuchung [oder seit der ersten Dosis]) beträgt 6 Zyklen. Weiterführende Informationen zur statistischen Analyse finden sich im EU-Dossier in Abschnitt 4.3.2.6.
EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung; HGG: Hoch-gradiges Gliom; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedrig-gradiges Gliom; RAPNO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des Studiendesigns der pivotalen Studie FIREFLY-1 ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Abschnitt 5.3.1.2.4 im EU-Dossier mit der zugehörigen Tabelle 45 berichtet Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben. Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind dem EU-Dossier in Abschnitt 5.3.1.2.4 Abbildung 8-11 zu entnehmen.

Der 3-Jahres-Datenschnitt zum Cut-Off 06.06.2025 unterstützt die Ergebnisse des EU-Dossier-Datenschnitts. Weitere Details können Tabelle 4-51 sowie dem Anhang 4-G entnommen werden.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.4 Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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

Tabelle 4-44: Operationalisierung zur langfristigen Tumorkontrolle nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIREFLY-1	Für den Endpunkt langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende werden die beiden Operationalisierungen nachhaltiges Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib sowie die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthérapie betrachtet. Das <u>nachhaltige Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib</u> ist anhand des Patientenanteils mit bestätigtem Ansprechen (vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, geringfügiges Ansprechen für LGG) definiert bei Patient*innen, die nach der geplanten Behandlung von 26 Zyklen Tovorafenib (entspricht in etwa 2 Jahren) die Behandlung absetzen. Nach dem Absetzen mussten sich die Patient*innen gemäß der im Protokoll festgelegten Zeiträume routinemäßigen radiologischen Untersuchungen unterziehen. Sofern hierbei radiologische Anzeichen für das Fortschreiten der Erkrankung vorlagen, konnten die Patient*innen erneut mit Tovorafenib behandelt werden. Das nachhaltige Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib wird definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der letzten Dosis Tovorafenib bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod, je nachdem was zuerst eintrat. Das nachhaltige Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib wird anhand der RAPNO-LGG-, RANO-LGG- und RANO-HGG - Kriterien durch das zentrale unabhängige Review Komitee bewertet. Die Ergebnisdarstellung erfolgt deskriptiv mittels Patientenzahlen mit Ansprechen sowie als entsprechender Anteil mit zugehörigem (Clopper-Pearson-) Konfidenzintervall. Von der Analyse wurden Patient*innen mit Fortschreiten der Erkrankung unter Tovorafenib-Behandlung im Rahmen der 26 Zyklen (also vor dem Absetzen von Tovorafenib) ausgeschlossen; Patient*innen mit fortschreitender Erkrankung oder Tod in einer nachfolgenden Antitumorthérapie (einschließlich einer erneuten Behandlung mit Tovorafenib) wurden zur letzten auswertbaren Tumorbewertung vor Beginn der nachfolgenden Antitumorthérapie zensiert. Die <u>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthérapie</u> wird für die gleiche Teilpopulation (Patient*innen mit bestätigtem Ansprechen [vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen,

Studie	Operationalisierung
	geringfügiges Ansprechen für LGG], die nach der geplanten Behandlung von 26 Zyklen Tovorafenib [entspricht in etwa zwei Jahren] die Behandlung mit Tovorafenib absetzen) vom Zeitpunkt der letzten Tovorafenib-Einnahme bis zum Beginn der Folgetherapie berechnet. Die Darstellung erfolgt deskriptiv anhand der prozentualen Angabe von Ereigniszahlen sowie den medianen Ereigniszeiten und dem zugehörigen 95%-KI.
HGG: Hoch-gradiges Gliom; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedrig-gradiges Gliom; RAPNO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des Studiendesigns der pivotalen Studie FIREFLY-1 ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-45: Ergebnisse zur langfristigen Tumorkontrolle nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen (EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024)

Endpunkt	Tovorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] ^a
Nachhaltiges Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib		
RAPNO-LGG	24/33	72,7 [54,48; 86,70]
RANO-LGG	25/33	75,8 [57,74; 88,91]
RANO-HGG	28/29	96,6 [82,24; 99,91]
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie	3/33	NR [NR; NR]

Endpunkt	Tovorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] ^a
a: Bei nachhaltigem Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib prozentualer Anteil, bei Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie mediane Ereigniszeiten HGG: Hoch-gradiges Gliom; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedrig-gradiges Gliom; NR: Nicht berichtet; RAPNO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology		

Tabelle 4-46: Ergebnisse zur langfristigen Tumorkontrolle nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen (3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025)

Endpunkt	Tovorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Effektschätzer [95%-KI] ^a
Nachhaltiges Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib		
RAPNO-LGG	27/39	69,2 [52,43; 82,98]
RANO-LGG	28/39	71,8 [55,13; 85,00]
RANO-HGG	32/34	94,1 [80,32; 99,28]
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie	9/33	NE [NE; NE]
ersten nachfolgenden Antitumorthherapie mediane Ereigniszeiten HGG: Hoch-gradiges Gliom; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedrig-gradiges Gliom; NE: Nicht berechenbar; RAPNO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology		

Bei der langfristigen Tumorkontrolle nach Behandlungsende wurde das nachhaltige Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib betrachtet. Die Raten wurden mittels der Kriterien RAPNO-LGG, RANO-LGG und RANO-HGG bestimmt. Der Anteil dieser Patient*innen lag bei 24 von 33, 25 von 33 und 28 von 29 Patient*innen mit einer solchen Therapiepause. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 72,7% (95%-KI: 54,48; 86,70), 75,8% (95%-KI: 57,74; 88,91) und 96,6% (95%-KI: 82,24; 99,91). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie wurde in der betrachteten Patientenpopulation nicht erreicht.

Der 3-Jahres-Datenschnitt zum Cut-Off 06.06.2025 unterstützt die Ergebnisse des EU-Dossier-Datenschnitts.

Therapieunterbrechung („Drug Holiday“) im Rahmen des Therapiekonzepts von Tovorafenib

Das bewusste Absetzen der Therapie mit Tovorafenib ist wesentlicher Bestandteil des zugrunde liegenden Therapiekonzepts. Sowohl im Studienprotokoll der FIREFLY-1-Studie als auch im EUEU-Dossier wird dieses Vorgehen als „Drug Holiday“ beschrieben. Da die im Rahmen der

FIREFLY-1 erhobenen Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, ist ein geplantes Absetzen der Therapie mit einer anschließenden behandlungsfreien Phase auch in der klinischen Praxis zu erwarten.

Die Auswertungen der FIREFLY-1-Studie liefern erste Hinweise zur Dauer therapiefreier Intervalle nach Beendigung der Tovorafenib-Behandlung. Die im Folgenden dargestellten Angaben beziehen sich auf Arm 1 der FIREFLY-1-Studie des 3-Jahres-Datenschnitts (siehe auch Tabelle 14.2.8.3 in Anhang 4-G für weitere Details).

Analysiert wurden dabei die Kategorien „Drug Holiday“ sowie „No-PD Off Treatment/Prolonged Dose Hold“, die zusammenfassend eine therapiefreie Phase ohne dokumentierte Krankheitsprogression beschreiben. Insgesamt wiesen 63 von 77 Patient*innen ein therapiefreies Intervall auf. Die mediane behandlungsfreie Zeit betrug 15,1 Monate (Spanne: 0,1 bis 41,0 Monate). Der Anteil der Patient*innen mit einer therapiefreien Phase von mehr als 24 Monaten lag bei 11,1 %. Diese Zeit war definiert als der Zeitraum von der letzten Dosis Tovorafenib bis zum Tag vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie oder einer erneuten Behandlung mit Tovorafenib, bzw. zum Datenschnitt, je nachdem, was zuerst eintrat.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein Großteil der Patient*innen im Beobachtungszeitraum der FIREFLY-1-Studie nach Beendigung der Tovorafenib-Therapie behandlungsfrei blieb. Im Median wurden die Patient*innen über ein Jahr und 3 Monate weder mit Tovorafenib noch mit einer anderen Therapie behandelt. Etwa jeder zehnte Patient*in war sogar mehr als zwei Jahre therapiefrei. Es ist davon auszugehen, dass sich diese Anteile mit einem späteren finalen Datenschnitt weiter erhöhen werden.

4.3.2.3.3.5 Sehschärfe – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Sehschärfe – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIREFLY-1	Die bestkorrigierte Sehschärfe (im Dossier kurz als Sehschärfe bezeichnet) für jedes Auge wird mit dem zum Ausgangswert gemessenen Wert verglichen. Die Veränderung der Sehschärfe wird mit altersgerechten Methoden wie Teller Acuity Cards® II und HOTV gemessen. Die Veränderung wird kategorisiert als Abnahme oder Zunahme der Sehschärfe von $\geq 0,2$ logMAR (alterskorrigiert) gegenüber dem Ausgangswert. Dementsprechend wird ein Ansprechen bei einer absoluten Veränderung von $\geq 0,2$ logMAR (alterskorrigiert) gegenüber dem Ausgangswert beobachtet, wobei eine Zunahme um $\geq +0,2$ logMAR einer Verschlechterung der Sehschärfe und eine Abnahme um $\geq -0,2$ logMAR einer Verbesserung der Sehschärfe entspricht. Weiterführende Informationen zur Operationalisierung der Sehschärfe finden sich im EU-Dossier in Abschnitt 4.3.2.6.
EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; HOTV: HOTV Vision Test	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des Studiendesigns der pivotalen Studie FIREFLY-1 ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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 Abschnitt 5.3.1.2.4 im EU-Dossier mit der zugehörigen Tabelle 44 werden die Ergebnisse zur Sehschärfe berichtet.

Der 3-Jahres-Datenschnitt zum Cut-Off 06.06.2025 unterstützt die Ergebnisse des EU-Dossier-Datenschnitts. Weitere Details können Tabelle 4-51 sowie dem Anhang 4-G entnommen werden.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.6 Symptomatik – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIREFLY-1	Es wird der 7 dimensionale Fragebogen PROMIS- Pediatric-49 Profile/Parent-Proxy-49 Profile herangezogen, von dem ausschließlich die Domäne für Fatigue bzw. Müdigkeit zur Bewertung herangezogen wird. 8 Items waren zu beantworten, ob diese zutreffen (nie; fast nie; manchmal; meistens; immer): • Ich fühlte mich müde. • Ich war zu müde, um Dinge zu tun, die ich gerne mache. • Es fiel mir schwer, Dinge anzufangen, weil ich zu müde war. • Ich fühlte mich ausgelaugt. • Ich musste tagsüber ein Nickerchen machen. • Schulaufgaben fielen mir schwer, weil ich zu müde war. • Ich war zu müde, um zu essen. • Es fiel mir schwer, Dinge zu beenden, weil ich zu müde war. Ergänzend erfolgt die Auswertung für Patient*innen bis zu einem Alter von 17 Jahren des <u>PROMIS Cognitive Short Form 7a</u> (PROMIS-CSF7a), welcher Informationen über die kognitiven Funktionen bei Kindern liefert. Die PROMIS-kognitive Kurzform liegt nur für englischsprachige Patient*innen oder Eltern/Betreuer in den USA, Australien und UK vor. Für Patient*innen über 17 Jahre wird der PROMIS Cognitive Short Form 8a (PROMIS-CSF8a) zur kognitiven Funktion bei Erwachsenen verwendet, Ergebnisse aber aufgrund der zu kleinen Fallzahl nicht berichtet. Der PROMIS-CSF7a enthält 7 Items zur kognitiven Funktion bei Kindern und Jugendlichen im Selbst- oder Eltern/Betreuerbericht (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentration, Verarbeitung). Hierzu musste beantwortet werden, ob diese in den letzten 4 Wochen zutreffen (nie; fast nie; manchmal; meistens; immer) • Ich muss häufiger als andere Menschen in meinem Alter schriftliche Listen verwenden, damit ich nichts vergesse • Es fällt mir schwer, mich länger als 5-10 Minuten auf eine Sache zu konzentrieren. • Ich habe Schwierigkeiten, den Überblick über das zu behalten, was ich gerade tue, wenn ich unterbrochen werde. • Ich muss Dinge mehrmals lesen, um sie zu verstehen. • Ich vergesse Dinge leicht. • Ich muss mich sehr anstrengen, um aufmerksam zu bleiben, sonst mache ich Fehler. • Ich habe Schwierigkeiten, mich daran zu erinnern, Dinge wie Schulprojekte oder Hausarbeiten zu erledigen. PROMIS-Werte sind T-Scores, d. h. sie liegen zwischen 0 und 100 (Mittelwert 50, Standardabweichung 10), wobei höhere Werte ein stärker ausgeprägtes Merkmal des gemessenen Konzepts anzeigen. Ein höherer Wert bedeutet beispielsweise eine bessere kognitive Funktion.

Studie	Operationalisierung
	Der PedsQL – Cancer 3.0 ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der je nach Formular aus 25 bis 27 Items besteht (jeweils für die Eltern/Betreuer- oder Kinderformulare) und die folgenden 8 Dimensionen bewertet: • Schmerzen/Verletzungen • Übelkeit • Angst vor Eingriffen • Angst vor Behandlungen • Sorgen • Kognitive Probleme • Wahrgenommenes körperliches Erscheinungsbild • Kommunikation Es werden Werte für die 8 Dimensionen sowie ein Gesamtwert angegeben. Angewendet werden verschiedene Formulare für Eltern/Betreuer von Patient*innen im Alter von 2 bis 18 Jahren sowie parallele Selbstauskunftsformulare für Patient*innen im Alter von 5 bis 25 Jahren. Aufgrund der einheitlichen Dimensionen und Bewertungsanweisungen für alle Altersgruppen können die Formulare kombiniert ausgewertet werden. Darüber hinaus werden die Gesamtpunktzahlen unabhängig von der Punktzahl der einzelnen Bereiche berechnet. Die Punktzahlen reichen von 0 bis 100, wobei höhere Punktzahlen eine bessere Symptomatik anzeigen. Für beide Instrumente wurden zu den Zyklen 4, 13, 22 und zum Behandlungsende die gepaarte mittlere Veränderung zum Ausgangswert bestimmt, deskriptiv als Mittelwertdifferenzen relativ zum Ausgangswert berichtet und explorativ auf Veränderungen zum Ausgangswert getestet (gepaarter t-Test). Weiterführende Informationen zur statistischen Analyse finden sich im EU-Dossier in Abschnitt 4.3.2.6.
EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PROMIS-CSF7a: PROMIS Cognitive Short Form 7a; PROMIS-CSF8a: PROMIS Cognitive Short Form 8a; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des Studiendesigns der pivotalen Studie FIREFLY-1 ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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 Rücklaufquoten des PROMIS sind der Tabelle 47, die des PedsQL – Cancer der Tabelle 46 jeweils im Abschnitt 5.3.1.2.4 des EU-Dossiers zu entnehmen. Die Ergebnisse beider Fragebögen werden in Abschnitt 5.3.1.2.4, Tabelle 48 im EU-Dossier berichtet. Die zugehörigen Verlaufsgrafiken sind in Anhang 4-G dargestellt.

Der 3-Jahres-Datenschnitt zum Cut-Off 06.06.2025 liefert keine Informationen zur patientenberichteten Symptomatik.

4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIREFLY-1	Der PedsQL – Core (Version 4.0) ist ein patientenberichtetes generisches Messinstrument, welches die gesundheitsbezogene Lebensqualität in Form von 23 Items der nachfolgenden 4 Funktionsbereiche analysiert: • Körperliche Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion • Schulische Funktion Es werden Werte für die 4 Bereiche und ein Gesamtwert angegeben. Angewendet werden verschiedene Formulare für Eltern/Betreuer von Patient*innen im Alter von 2 bis 18 Jahren sowie parallele Selbstauskunftsformulare für Patient*innen im Alter von 5 bis 25 Jahren. Aufgrund der gemeinsamen Dimensionen und Bewertungsanweisungen für alle Altersgruppen können die Formulare kombiniert ausgewertet werden. Darüber hinaus werden die Gesamtpunktzahlen unabhängig von der Punktzahl je Einzeldomäne berechnet (31). Die Punktzahlen reichen von 0 bis 100, wobei höhere Punktzahlen eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. PedsQL – Core-Werte wurden zu den Zyklen 4, 13, 22 und zum Behandlungsende als gepaarte mittlere Veränderung zum Ausgangswert bestimmt, deskriptiv als Mittelwertdifferenzen relativ zum Ausgangswert berichtet und explorativ auf Veränderungen zum Ausgangswert getestet. Weiterführende Informationen zur statistischen Analyse finden sich im EU-Dossier in Abschnitt 4.3.2.6.
EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des Studiendesigns der pivotalen Studie FIREFLY-1 ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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 Rücklaufquoten des PedsQL – Core sind Tabelle 46 im Abschnitt 5.3.1.2.4 des EU-Dossiers zu entnehmen. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 5.3.1.2.4, Tabelle 48 im EU-Dossier berichtet. Die zugehörige Verlaufsgrafik ist in Anhang 4-G dargestellt.

Der 3-Jahres-Datenschnitt zum Cut-Off 06.06.2025 liefert keine Informationen zur patientenberichteten Lebensqualität.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.8 Sicherheit – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FIREFLY-1	UE werden für alle Patient*innen erfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAS, siehe EU-Dossier Abschnitt 4.3.2.5). Folgende Analysen zu UE werden gemäß der Methodik von IQWiG und G-BA im vorliegenden Dossier für die Studie FIREFLY-1 dargestellt: • Gesamtrate UE • Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • Gesamtrate SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE • UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patient*innen in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patient*innen und $\geq 1\%$ der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patient*innen in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patient*innen und $\geq 1\%$ der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patient*innen in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patient*innen und $\geq 1\%$ der Patient*innen in einem Studienarm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv) Auf die Darstellung der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse wird verzichtet. Sämtliche UE werden deskriptiv unter Nennung bei Patientenzahlen und prozentualen Anteilen berichtet. Weiterführende Informationen zur statistischen Analyse finden sich im EU-Dossier in Abschnitt 4.3.2.6. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EU-Dossier: Dossier zur gemeinsamen klinischen Bewertung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des Studiendesigns der pivotalen Studie FIREFLY-1 ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch zu werten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Abschnitt 5.3.1.2.4 im EU-Dossier mit der zugehörigen Tabelle 49 berichtet aggregierte Ergebnisse zur Sicherheit. Eine vollständige Liste der nach SOC und PT berichteten UE ist in Appendix A.2 des EU-Dossiers enthalten (Tabellen 2, 3, 4, 6).

Der 3-Jahres-Datenschnitt zum Cut-Off 06.06.2025 unterstützt die Ergebnisse des EU-Dossier-Datenschnitts. Weitere Details können Tabelle 4-51 sowie dem Anhang 4-G entnommen werden.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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 Darstellung der Subgruppenanalysen entfällt, siehe Abschnitt 4.2.5.5.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Tovorafenib ist seit dem 20.04.2026 zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (1). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tovorafenib als Monotherapie zur Behandlung von „Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.)“ erfolgt auf Grundlage der pivotalen Phase-II-Zulassungsstudie FIREFLY-1.

Die Studie FIREFLY-1 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Tovorafenib bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 6 Monaten bis 25 Jahren mit rezidiviertem oder progredientem pLGG oder fortgeschrittenen soliden Tumoren. Dies schließt sowohl Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation und einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung ein. Neben dem Gesamtansprechen als primärem Endpunkt wurden weitere patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit erhoben. Diese ermöglichen eine umfassende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tovorafenib.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

Tovorafenib ist zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen, somit gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V der medizinische Nutzen und Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Mit der einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie FIREFLY-1 liegt zusätzlich Evidenz zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tovorafenib als Monotherapie zur Behandlung von „Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem

Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.)“ vor, sowohl für Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation als auch mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung.

Die Ergebnisse der Studie FIREFLY-1 sind in Tabelle 4-51 für die gesamte Studienpopulation zusammengefasst und werden nachfolgend interpretiert. Wo sich Unterschiede in den Studienpopulationen ergeben, wird das Ausmaß des Zusatznutzens – auch unter zusätzlicher Berücksichtigung des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen bei Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung – getrennt für Patient*innen mit einer BRAF-V600-Mutation und BRAF-Fusion oder -Umlagerung hergeleitet.

Tabelle 4-51: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Tovorafenib – Studie FIREFLY-1

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

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024 n/N ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025 n/N ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Zeit bis zum Ansprechen, mediane Zeit in Monaten sowie die dazugehörige Spanne				
RAPNO-LGG	40/76 5,37 [Min; Max: 1,61; 17,54]	40/76 5,37 [Min; Max: 1,61; 17,54]		
RANO-LGG	41/76 5,49 [Min; Max: 1,61; 13,90]	41/76 5,49 [Min; Max: 1,61; 13,90]		
RANO-HGG	49/69 5,29 [Min; Max: 2,56; 19,38]	49/69 5,29 [Min; Max: 2,56; 19,38]		
Klinische Nutzenrate, Ansprechrage in % sowie das zugehörige 95%-KI				
RAPNO-LGG	44/76 57,90 [46,01; 69,14]	44/76 57,90 [46,02; 69,14]		
RANO-LGG	46/76 60,53 [48,65; 71,56]	46/76 60,53 [48,65; 71,56]		
RANO-HGG	53/69 76,81 [65,09; 86,13]	53/69 76,81 [65,09; 86,13]		
Dauer des Ansprechens, mediane Zeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI				
RAPNO-LGG	28/40 17,96 [11,96; 22,77]	40/76 19,35 [13,83; 27,17]		
RANO-LGG	29/41 16,82 [11,96; 19,35]	41/76 18,43 [11,96; 20,44]		
RANO-HGG	26/49 19,71 [13,73; NE]	49/69 21,42 [13,73; 29,47]		
Progressionsfreies Überleben, mediane Zeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI				
RAPNO-LGG	61/76 16,6 [8,3; 17,1]	59/76 16,6 [8,3; 19,1]		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
RANO-LGG	61/76 14,0 [11,1; 19,1]	65/76 14,0 [11,1; 19,1]		
RANO-HGG	41/69 22,3 [16,5; 25,1]	48/69 22,3 [16,5; 26,7]		

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024 n/N ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025 n/N ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende			
Nachhaltiges Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib, Ansprechrate in % sowie das zugehörige 95%-KI			Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
RAPNO-LGG	24/33 72,7 [54,48; 86,70]	27/39 69,2 [52,43; 82,98]	
RANO-LGG	25/33 75,8 [57,74; 88,91]	28/39 71,8 [55,13; 85,00]	
RANO-HGG	28/29 96,6 [82,24; 99,91]	32/34 94,1 [80,32; 99,28]	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie, mediane Ereigniszeit in Monaten sowie das zugehörige 95%-KI	3/33 NR [NR; NR]	9/39 NE [NE; NE]	
Sehschärfe der Patienten, Ereignisrate in %			
Verschlechterung ^c nach Behandlungsende	2/51 3,9	3/51 5,9	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
Verbesserung ^d nach Behandlungsende	10/51 19,6	10/51 19,6	
Symptomatik, ΔLS-Mean sowie das zugehörige 95%-KI gegenüber dem Ausgangswert			
PROMIS			Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
Kognitive Funktion nach Behandlungsende (PROMIS-CSF7a)	25/76 ^e +5,03 [1,8; 8,3] p = 0,005	- ^f	
Fatigue nach Behandlungsende (PROMIS-Paediatric-49 Profile)	12/76 ^e -0,10 [-19,1; 18,9] p = 0,990	- ^f	
Fatigue nach Behandlungsende (PROMIS-Parent-Proxy-49 Profile)	24/76 ^e +0,22 [-9,4; 9,8] p = 0,962	- ^f	

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024 n/N ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025 n/N ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PedsQL – Cancer			
Gesamtscore nach Behandlungsende	46/137 ^e +1,49 [-4,0; 7,0] p = 0,583	- ^f	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PedsQL – Core			
Gesamtscore nach Behandlungsende	46/137 ^e +1,68 [-3,3; 6,7] p = 0,499	- ^f	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
Sicherheit			
Gesamtraten von UE ^g , Ansprechräte			
UE	137/137 100	137/137 100	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich
Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)	- ^h	113/137 82,5	
CTCAE Grad =3	88/137 64,2	91/137 66,4	
CTCAE Grad =4	20/137 14,6	17/137 12,4	
CTCAE Grad =5 ⁱ	4/137 2,9	5/137 3,6	
SUE	76/137 55,5	77/137 56,2	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben	15/137 10,9	19/137 13,9	
a: Patient*innen mit Event/Patient*innen im Analyseset b: Die Angabe erfolgt nur, sofern sinnvoll interpretierbar c: Zunahme um ≥0,2 logMAR d: Abnahme um ≥0,2 logMAR e: Gezeigt sind Rücklaufquoten zum Behandlungsende (im Rahmen der End-of-Treatment-Visite, im Median 24 Monate nach Therapiebeginn); die patientenberichteten Fragebögen basieren auf beiden Studienarmen 1			

Endpunkt	EU-Dossier-Datenschnitt 10.05.2024	3-Jahres-Datenschnitt 06.06.2025	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	n/N ^a Effektschätzer [95%- KI] p-Wert ^b	
und 2 der FIREFLY-1, PROMIS-Daten beziehen sich dabei nur auf den Anteil englischsprachiger Patient*innen f: Der 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) liefert keine Informationen zur patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität g: Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Sicherheit ausschließlich die Gesamtraten herangezogen. Ergebnisse zu den weiteren Sicherheitsanalysen sind dem Abschnitt 4.3.2.3.3.8 zu entnehmen h: Der EU-Dossier-Datenschnitt (10.05.2024) liefert ausschließlich Informationen zu den einzelnen CTCAE Graden i: Die Diskrepanz zwischen den Events des Gesamtüberlebens und UE mit CTCAE Grad =5 rührt daher, dass das Gesamtüberleben auf der ITT von Studienarm 1 der FIREFLY-1 analysiert wurde, während für die UE das SAS der Studienarme 1 und 2 der FIREFLY-1 herangezogen wird. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGG: Hoch-gradiges Gliom; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LGG: Niedrig-gradiges Gliom; logMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; LS: Least Square; NE: Nicht berechenbar; NR: Nicht berichtet; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PROMIS-CSF7a: PROMIS Cognitive Short Form 7a; RAPNO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Mortalität

Gesamtüberleben

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

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Tovorafenib. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion

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

Morbidität

Tumoransprechen

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

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

Weitere Parameter wie die Zeit bis zum Ansprechen, die klinische Nutzenrate und die Dauer des Ansprechens bestätigten zu beiden Auswertungszeitpunkten die Konsistenz und Nachhaltigkeit der Wirkung, wobei im 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) sogar eine Verlängerung der medianen Dauer des Ansprechens gegenüber des EU-Dossier-Datenschnitts (10.05.2024) beobachtet werden konnte Tabelle 4-51.

Gerade bei pLGG und der meist sensiblen Lage des Tumors im Gehirn, ist die effektive Tumorkontrolle von hoher klinischer Relevanz. Eine Tumorverkleinerung kann unmittelbar zur Reduktion der Krankheitslast beitragen, indem sie Symptome lindert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert (7, 15, 16). Darüber hinaus kann sie den Einsatz weiterer belastender Therapien hinauszögern oder vermeiden, die mit erheblichen Toxizitäten und potenziell irreversiblen zentralnervösen Folgeschäden verbunden sind. Dies ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen von zentraler Bedeutung, da sie sich noch in der Entwicklung befinden (7).

Die in der Studie FIREFLY-1 beobachtete effiziente und langfristige Reduktion der Tumormasse unterstreicht somit einen klinisch überzeugenden therapierelevanten Nutzen von Tovorafenib bei Patient*innen mit pLGG und BRAF-Fusion, -Umlagerung oder BRAF-V600-

Mutation. Darüber hinaus belegt die über bis zu 3 Jahre hinweg dokumentierte Dauer des Ansprechens die Nachhaltigkeit der erzielten Tumorkontrolle.

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

Progressionsfreies Überleben

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

Im klinischen Alltag gilt das progressionsfreie Überleben als zentrales Kriterium zur Bewertung des Therapieerfolgs (9). Dabei ist nicht nur die Reduktion, sondern auch die Stabilisierung der Tumormasse von Bedeutung, da bereits geringe Volumenzunahmen im sensiblen zentralen Nervensystem zu erheblichen psychischen, kognitiven und neurologischen Beeinträchtigungen führen können (7). Das progressionsfreie Überleben dient somit als Indikator für den Erhalt zentralnervöser Funktionen.

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

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

Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende

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

[06.06.2025]) für die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie betrachteten Patient*innen wurden weitere Therapien eingeleitet.

Diese Ergebnisse sind besonders relevant vor dem Hintergrund der begrenzten Behandlungsoptionen für Patient*innen mit progredientem pLGG, vor allem für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung. Insbesondere unspezifische Chemotherapien und Strahlentherapie sind mit erheblichen Toxizitäten verbunden. Zudem ist Strahlentherapie nur für ältere Kinder zugelassen und wird in der aktuellen Leitlinie nicht empfohlen. Angesichts des chronisch fortschreitenden Verlaufs des refraktären pLGG und der insgesamt günstigen Überlebensprognose liegt der therapeutische Fokus auf der Vermeidung kumulativer therapiebedingter Toxizitäten und der Verlängerung der Phasen ohne Rezidiv (9, 24).

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

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

Sehschärfe

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

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

Im Vergleich dazu kam es unter bislang verfügbaren Therapieoptionen bei 45% der Patient*innen mit pLGG zu einer Verschlechterung der Sehschärfe (25). Eine solche Entwicklung kann die Einleitung weiterer belastender Therapien erforderlich machen, die mit erheblichen Toxizitäten einhergehen. Vor diesem Hintergrund stellt die unter Tovorafenib beobachtete nachhaltige Stabilisierung oder Verbesserung der Sehschärfe bei nahezu allen Patient*innen einen erheblichen Therapieerfolg dar. Die Ergebnisse unterstreichen das

Potenzial von Tovorafenib, nicht nur das Tumorwachstum zu kontrollieren, sondern auch funktionelle Fähigkeiten mit hoher Relevanz für die Lebensqualität langfristig zu erhalten oder zu verbessern.

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

Symptomatik

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

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

Auch die über das PedsQL – Cancer erfasste Krankheitslast zeigte mit einem mittleren Gesamtscore von $79,4 \pm 16,9$ Punkten nach Behandlungsende eine numerische Verbesserung von +1,5 Punkten gegenüber dem Ausgangswert ([95 %-KI]; p -Wert [-4,0; 7,0]; $p = 0,583$). Über den Studienverlauf hinweg wurden zudem in einzelnen Dimensionen des PedsQL – Cancer statistisch signifikante Vorteile in einzelnen Zyklen festgestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

Patient*innen mit LGG weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung im Schnitt eine verringerte kognitive Funktion auf und leiden häufiger an Fatigue und Sorgen (27), weshalb die Therapie auf den Funktionserhalt oder die Verbesserung der kognitiven Funktionen in den Fokus rückt. Bereits der Erhalt der kognitiven Funktion ist bei der pLGG ein wichtiges Therapieziel (9). Die in der FIREFLY-1 dokumentierte Stabilisierung bzw. Verbesserung der Symptomatik anhand validierter patientenberichteter Instrumente stellt somit einen relevanten und bedeutsamen Therapieerfolg dar.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie FIREFLY-1 anhand des Fragebogens PedsQL – Core erfasst. Der mittlere Gesamtscore nach Behandlungsende lag bei $73,9 \pm 20,4$ Punkten und zeigte eine numerische Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (Mittelwertdifferenz: +1,68 Punkte; [95%-KI]; p-Wert: [-3,3; 6,7]; $p = 0,499$). Über den Studienverlauf hinweg wurden in einzelnen Dimensionen des PedsQL – Core zudem statistisch signifikante Vorteile in einzelnen Zyklen beobachtet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7).

Patient*innen mit pLGG weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität auf (27). Der Erhalt oder die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist daher ein zentrales Ziel in der Versorgung dieser Patient*innengruppe. Dazu zählt insbesondere der Schutz zentralnervöser Funktionen sowie die langfristige Sicherung der Teilhabe am alltäglichen Leben (9, 12, 24). Vor dem Hintergrund des chronisch fortschreitenden Verlaufs von pLGG ist der in der Studie FIREFLY-1 gezeigte langfristige Erhalt der Lebensqualität unter aktiver Behandlung mit Tovorafenib von besonderer Relevanz für die Patient*innen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem patientenberichteten Fragebogen PedsQL – Core ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Tovorafenib. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen ist der Zusatznutzen mindestens beträchtlich.

Sicherheit

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

Schwere UE mit einem CTCAE Grad = 3 wurden zum Zeitpunkt des EU-Dossier-Datenschnitts (10.05.2024) bei 88 von 137 in die Bewertung eingeschlossenen Patient*innen dokumentiert (prozentualer Anteil: 64,2%), wobei Wachstumsverzögerungen (prozentualer Anteil: 32,1%), Anämie (prozentualer Anteil: 12,4%) und makulopapulöser Ausschlag (prozentualer Anteil: 8,0%) am häufigsten auftraten. CTCAE-Grad-4-Ereignisse traten bei 20 Patient*innen auf

(prozentualer Anteil: 14,6%), am häufigsten in Form erhöhter Kreatinkinasewerte (prozentualer Anteil: 5,1%). Bei 4 Patient*innen wurde ein UE mit CTCAE Grad = 5 (prozentualer Anteil: 2,9%) (3-Jahres-Datenschnitt [06.06.2025]: 5 Patient*innen, prozentualer Anteil: 3,6%) dokumentiert, alle Ereignisse wurden von den Prüffärzt*innen als Folge des Fortschreitens der Grunderkrankung oder daraus resultierender Komplikationen eingestuft. SUE wurden bei 55,5% der Patient*innen beobachtet, wobei die Häufigkeiten auf PT-Level im einstelligen Prozentbereich lagen. Bei knapp 11% der Patient*innen führte ein UE zum Abbruch der Studienmedikation. Für den 3-Jahres-Datenschnitt (06.06.2025) lassen sich ähnliche Anteile beobachten.

Vor dem Hintergrund, dass für den Großteil der Patient*innen im Anwendungsgebiet bislang nur unspezifische Therapien mit teils erheblicher Toxizität und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen zur Verfügung stehen, vor allem für die Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung, sind diese Ergebnisse besonders relevant. Die unter Tovorafenib beobachteten Häufigkeiten von UE, schweren UE und SUE entsprechen weitgehend dem erwartbaren Sicherheitsprofil zielgerichteter Therapien bei fortgeschrittener Grunderkrankung (5). Insgesamt lassen die berichteten Ereignisraten auf eine gut verträgliche und handhabbare Therapie schließen, die insbesondere im Hinblick auf eine langfristige Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit pLGG von hoher Bedeutung ist.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tovorafenib als „Monotherapie für die Behandlung von Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.)“ handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit insgesamt guter Überlebensprognose. Dennoch ist sie mit einer erheblichen Morbidität verbunden. Je nach Tumorlokalisation treten häufig Krampfanfälle, Sehbeeinträchtigungen sowie Wachstums- und Entwicklungsstörungen auf, welche die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen deutlich einschränken.

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

Verträglichkeit auszeichnet und somit vor allem den hohen medizinischen Bedarf bei Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung deckt.

Die durch die Europäische Kommission (EC) erteilte Zulassung von Tovorafenib als Monotherapie zur Behandlung von „Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedrig-gradig malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind (zur Patientenauswahl auf Grundlage von Biomarkern siehe Abschnitt 4.2.)“ belegt, dass die pivotale Studie FIREFLY-1 die regulatorischen Anforderungen in dieser Indikation erfüllt. Das einarmige Studiendesign wurde als angemessen bewertet, um den medizinischen Nutzen und potenziellen Zusatznutzen von Tovorafenib zu beurteilen, unter anderem auch aufgrund des bisher hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs sowie der begrenzten therapeutischen Alternativen.

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

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

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

Die in der Studie FIREFLY-1 in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit gezeigten positiven Effekte von Tovorafenib entsprechen einem bedeutsamen medizinischen Nutzen, der jedoch auf Basis des einarmigen Studiendesigns und

der daraus resultierenden überwiegend deskriptiven Darstellung der Ergebnisse nicht formal als Zusatznutzen quantifiziert werden kann.

Fazit

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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. Für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung ist der nicht quantifizierbare Zusatznutzen mindestens beträchtlich.
BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Tovorafenib ist zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen, somit gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V der medizinische Nutzen und Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Im vorliegenden Dossier wurde dennoch eine Recherche nach RCT durchgeführt, um Studien zur im Dossier bearbeiteten Fragestellung höchsten Evidenzgrades zu identifizieren. Es konnte keine passende RCT identifiziert werden, siehe Abschnitt 4.3.1.1. Anschließend wurde eine Recherche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt, siehe Abschnitt 4.3.2.3.1. Die dort identifizierte einarmige Phase-II-Zulassungsstudie FIREFLY-1 bildet die bestverfügbare Evidenz (Evidenzstufe IV) zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tovorafenib.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

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

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. 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: 11.06.2025]
2. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Ojemda (Tovorafenib) 100 mg Filmtabletten/25 mg/mL Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension. Stand: April. 2026.
3. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21. DOI: 10.1634/theoncologist.13-S2-19
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 8.0. vom 19.12.2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf. [Zugriff am: 12.02.2026]
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Stand: 04. März 2025. 2010. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 12.02.2026]
6. 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

7. Yiallourous M, Tallen G, Gnekow A, Kandels D. Niedriggradig maligne Gliome (Kurzinformation) - Kinderkrebsinfo. 2022.
8. 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
9. 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.
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. Krishnatreya 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
15. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer.* 2006;106(3):494-504. DOI: 10.1002/cncr.21637
16. Hecht M, Hahn D, Wolber P, Hautmann MG, Reichert D, Weniger S, et al. Treatment response lowers tumor symptom burden in recurrent and/or metastatic head and neck cancer. *BMC Cancer.* 2020;20(1):933. DOI: 10.1186/s12885-020-07440-w
17. Oxnard GR, Wilcox KH, Gonen M, Polotsky M, Hirsch BR, Schwartz LH. Response Rate as a Regulatory End Point in Single-Arm Studies of Advanced Solid Tumors. *JAMA Oncology.* 2016;2(6):772-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6315
18. Erker C, Tamrazi B, Poussaint TY, Mueller S, Mata-Mbemba D, Franceschi E, et al. Response assessment in paediatric high-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. *The Lancet Oncology.* 2020;21(6):e317-e29. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30173-X
19. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):583-93. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70057-2
20. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in

- neuro-oncology working group. J Clin Oncol. 2010;28(11):1963-72. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3541
21. Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. CNS Oncol. 2019;8(1):Cns28. DOI: 10.2217/cns-2018-0007
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. November 2026, in Kraft getreten am 08. April 2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4105/VerfO_2025-11-20_iK_2026-04-08.pdf. [Zugriff am: 17.04.2026]
 23. Avery RA, Hardy KK. Vision specific quality of life in children with optic pathway gliomas. J Neurooncol. 2014;116(2):341-7. DOI: 10.1007/s11060-013-1300-6
 24. 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
 25. Shlobin NA, Montgomery EY, Mohammad LM, Kandula V, Beestrum M, DeCuyper M, et al. Visual Outcomes After Treatment for Sporadic Optic Pathway Gliomas in Pediatric Patients: A Systematic Review. World Neurosurg. 2022;164:436-49.e2. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.04.033
 26. Caltrider D, Gupta A, Tripathy K. Evaluation of Visual Acuity. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright© 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025
 27. Obara T, Blonski M, Forest-Dodelin M, Rech F, Taillandier L. Health-related quality of life in 62 patients with diffuse low-grade glioma during a non-therapeutic and progression-free phase: a cross-sectional study. J Neurooncol. 2025;171(3):659-68. DOI: 10.1007/s11060-024-04888-9
 28. Reeve BB, McFatrach M, Mack JW, Pinheiro LC, Jacobs SS, Baker JN, et al. Expanding construct validity of established and new PROMIS Pediatric measures for children and adolescents receiving cancer treatment. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(4):e28160. DOI: 10.1002/pbc.28160
 29. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. Cancer. 2002;94(7):2090-106. DOI: 10.1002/cncr.10428
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Selumetinib. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf. [Zugriff am: 24.03.2026]
 31. Mapi Research Trust. Scaling and scoring for the acute and standard versions of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). Version 21.3: March 2023. Verfügbar unter: <https://www.pedsq.org/PedsQL-Scoring.pdf>. [Zugriff
 32. Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. J Behav Med. 2002;25(2):175-93. DOI: 10.1023/a:1014836921812
 33. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient

- populations. Med Care. 2001;39(8):800-12. DOI: 10.1097/00005650-200108000-00006
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Exagamglogene autotemcel Neues Anwendungsgebiet: Sichelzellerkrankheit. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8313/2025-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Exagamglogen-autotemcel_D-1146.pdf?utm_source=chatgpt.com. [Zugriff am: 24.03.2026]
35. Nysom K, Kilburn L, Leary S, Landi D, de V-K, E, Perreault S, et al. Radiographic and visual response to the type II RAF inhibitor tovorafenib in children with relapsed/refractory optic pathway glioma in the FIREFLY-1 trial. Neuro-Oncology 2025;5(27):1341-55.
36. Kilburn LB, Khuong-Quang DA, Hansford JR, Landi D, van der Lugt J, Leary SES, et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. Nat Med. 2024;30(1):207-17. DOI: 10.1038/s41591-023-02668-y
37. Singh S, Bradford D, Chatterjee S, Li X, Aungst S, Skinner A, et al. FDA Approval Summary: Tovorafenib for Relapsed or Refractory BRAF-Altered Pediatric Low-Grade Glioma. Clinical Cancer Research 2025;8(31):1383-9.
38. 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]
39. CTIS. 2024-510691-20-00 - 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. 2024. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510691-20-00>. [Zugriff am: 10.10.2025]
40. EU-CTR. 2020-003657-30 - Titel: A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral Pan-RAF Inhibitor DAY101 in Pediatric Patients with BRAF-Altered, Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma. 2020. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003657-30>. [Zugriff am: 10.10.2025]
41. Day One Biopharmaceuticals Inc. DAY101-001/PNOC026 (FIREFLY-1) 2-year clinical study report [unveröffentlicht]. 2025.
42. Day One Biopharmaceuticals Inc. DAY101-001/PNOC026 (FIREFLY-1) 3-year clinical study report [unveröffentlicht]. 2025.
43. 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.
44. 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

45. Bouffet E, Hansford Jordan R, Garrè Maria L, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. New England Journal of Medicine. 2023;389(12):1108-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2303815

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 16, 2026	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2026	
Zeitsegment	1946 to March 16, 2026;	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Glial Cell Tumors or glial tumor*).mp.	2328
2	exp Glioma/ or pediatric low grade glioma.mp.	111022
3	1 or 2	111734
4	(tovorafenib or DAY101 or "Day 101" or DAY-101 or TAK580 or "TAK 580" TAK-580 or MLN2480 or "MLN 2480" or MLN-2480 or BSK1369 or "BSK 1369" or BSK-1369 or BSK001369 or "BSK 001369" or BSK-001369 or biib074 or "bib 074" or bib-074).mp.	145
5	3 and 4	17

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2026	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2026	
Zeitsegment	January 2026;	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Glial Cell Tumors or glial tumor*).mp.	15
2	exp Glioma/ or pediatric low grade glioma.mp.	2082
3	1 or 2	2090
4	(tovorafenib or DAY101 or "Day 101" or DAY-101 or TAK580 or "TAK 580" TAK-580 or MLN2480 or "MLN 2480" or MLN-2480 or BSK1369 or "BSK 1369" or BSK-1369 or BSK001369 or "BSK 001369" or BSK-001369 or biib074 or "bib 074" or bib-074).mp.	59
5	3 and 4	5

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 16, 2026	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2026	
Zeitsegment	1946 to March 16, 2026;	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	(Glial Cell Tumors or glial tumor*).mp.	2328
7	exp Glioma/ or pediatric low grade glioma.mp.	111022
8	1 or 2	111734
9	(tovorafenib or DAY101 or "Day 101" or DAY-101 or TAK580 or "TAK 580" TAK-580 or MLN2480 or "MLN 2480" or MLN-2480 or BSK1369 or "BSK 1369" or BSK-1369 or BSK001369 or "BSK 001369" or BSK-001369 or biib074 or "bib 074" or bib-074).mp.	145
10	3 and 4	17

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2026	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2026	
Zeitsegment	January 2026;	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	(Glial Cell Tumors or glial tumor*).mp.	15
7	exp Glioma/ or pediatric low grade glioma.mp.	2082
8	1 or 2	2090
9	(tovorafenib or DAY101 or "Day 101" or DAY-101 or TAK580 or "TAK 580" TAK-580 or MLN2480 or "MLN 2480" or MLN-2480 or BSK1369 or "BSK 1369" or BSK-1369 or BSK001369 or "BSK 001369" or BSK-001369 or biib074 or "bib 074" or bib-074).mp.	59
10	3 and 4	5

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	17.03.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	tovorafenib OR DAY101 OR TAK580 OR MLN2480 OR BSK1369 OR BSK001369 OR biib074
	Other terms	
Treffer	41	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.03.2026
Suchstrategie	tovorafenib OR DAY101 OR TAK580 OR MLN2480 OR BSK1369 OR BSK001369 OR biib074
Treffer	8

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	17.03.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Tovorafenib, DAY101, TAK580, MLN2480, BSK1369, BSK001369, biib074
	Does not contain any of these terms	
Treffer	2	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	17.03.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	tovorafenib OR DAY101 OR TAK580 OR MLN2480 OR BSK1369 OR BSK001369 OR biib074
	Other terms	
Treffer	41	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.03.2026
Suchstrategie	tovorafenib OR DAY101 OR TAK580 OR MLN2480 OR BSK1369 OR BSK001369 OR biib074
Treffer	8

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	17.03.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Tovorafenib, DAY101, TAK580, MLN2480, BSK1369, BSK001369, biib074
	Does not contain any of these terms	
Treffer	2	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	41	41 (Nr. 1 – 41)	0
CTIS	2	2 (Nr. 42 – 43)	0
EU-CTR	8	8 (Nr. 44 – 51)	0
Summe	51	51	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT00488566	Double Blind, Randomised, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of GSK Drug and the Effect of Single Doses of GSK Drug or Lamotrigine on Resting Motor Threshold in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2007. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00488566	A1 andere Population
2.	NCT00719888	Transplantation of Umbilical Cord Blood for Patients With Hematological Diseases With Cyclophosphamide/Fludarabine/Total Body Irradiation or Cyclophosphamide/Fludarabine/Thiotepa/Total Body Irradiation Myeloablative Preparative Regimen. ClinicalTrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00719888	A1 andere Population
3.	NCT00908154	Single-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Doses of GSK1014802 and Its Interaction With Food in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00908154	A1 andere Population
4.	NCT00955396	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Cross-over Study to Investigate the Effect of GSK1014802 on Ambulatory Blood Pressure. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00955396	A1 andere Population
5.	NCT00964288	A Double Blind, Double Dummy, Placebo Controlled Cross Over Study With a Positive Control to Investigate the Effect of a GSK Drug on Electrical Hyperalgesia and Threshold Tracking in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00964288	A1 andere Population
6.	NCT00995059	A Phase I/II Study of a Novel Reduced Intensity Conditioning Regimen for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00995059	A1 andere Population
7.	NCT01175785	Infusion of Off-the-Shelf Ex Vivo Expanded Cryopreserved Cord Blood Progenitor Cells to Augment Single or Double Myeloablative Cord Blood Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01175785	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT01425008	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. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01425008	A1 andere Population
9.	NCT01540630	A Phase IIa Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CNV1014802 in Patients With Trigeminal Neuralgia. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01540630	A1 andere Population
10.	NCT01561027	A Randomized, Double Blind, Cross-over Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CNV1014802 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01561027	A1 andere Population
11.	NCT01690520	Multi-Center, Open-Label Randomized Study of Single or Double Myeloablative Cord Blood Transplantation With or Without Infusion of Off-The-Shelf Ex Vivo Expanded Cryopreserved Cord Blood Progenitor Cells in Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01690520	A1 andere Population
12.	NCT01980706	Efficacy and Safety of High Dose Baclofen for Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01980706	A1 andere Population
13.	NCT02327169	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. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02327169	A2 andere Intervention
14.	NCT02359344	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Two Period Crossover Study to Investigate the Pharmacokinetics, Tolerability and Cognitive Effects of an Oral Dose Regimen of 150mg Tid CNV1014802 in Healthy Young Versus Elderly Male and Female Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02359344	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	NCT02551497	Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Interaction Between a Drug and CNV1014802 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02551497	A1 andere Population
16.	NCT02698267	An Open-label, Fixed-sequence, Phase 1 Study of the Effect of CYP3A4 Inhibition by Itraconazole on the Pharmacokinetics of BIIB074 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02698267	A1 andere Population
17.	NCT02723006	An Open-Label, Phase 1b, Multi-Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02723006	A1 andere Population
18.	NCT02751905	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-BIIB074 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02751905	A1 andere Population
19.	NCT02831517	A Phase 1 Pharmacokinetics and Safety Study of BIIB074 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02831517	A1 andere Population
20.	NCT02917187	An Exploratory, Randomized, Double-Blind, Crossover Study to Compare the Efficacy and Safety of BIIB074 Versus Placebo in the Treatment of Primary Inherited Erythromelalgia. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02917187	A1 andere Population
21.	NCT02935608	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02935608	A1 andere Population
22.	NCT02951221	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Two Formulations of BIIB074 and to Assess the Effect of Food on BIIB074 Pharmacokinetics in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02951221	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23.	NCT02957617	An Uncontrolled, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Maintenance of Effect of BIIB074 (Vixotrigine) in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02957617	A1 andere Population
24.	NCT03070132	A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Trigeminal Neuralgia. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03070132	A1 andere Population
25.	NCT03324685	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetic Interaction Potential Between BIIB074 and an Oral Contraceptive Regimen in Healthy Female Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03324685	A1 andere Population
26.	NCT03339336	A Phase 2 Placebo-Controlled, Double-Blind, Enriched Enrollment Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 (Vixotrigine) in Treating Pain Experienced by Subjects With Confirmed Small Fiber Neuropathy That is Idiopathic or Associated With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03339336	A1 andere Population
27.	NCT03385525	A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of UGT Inhibition by Valproic Acid on the Pharmacokinetics of BIIB074 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03385525	A1 andere Population
28.	NCT03429803	A Phase I Study of Tovorafenib/DAY101 (Formerly TAK-580, MLN2480) for Children With Low-Grade Gliomas and Other RAS/RAF/MEK/ERK Pathway Activated Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03429803	A7 anderer Publikationstyp
29.	NCT03637387	A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Trigeminal Neuralgia. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03637387	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
30.	NCT04106050	A Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo- and Active-Controlled, Pharmacodynamic Study of BIIB095 and BIIB074 in Healthy Participants and Participants With Painful Diabetic Polyneuropathy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04106050	A1 andere Population
31.	NCT04775485	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04775485	A5 anderer Studientyp
32.	NCT04985604	A Phase 2, Subprotocol of DAY101 Monotherapy for Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Solid Tumors With MAPK Pathway Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04985604	A1 andere Population
33.	NCT07121829	A Phase 1b/2, Subprotocol of DAY101 in Combination With Pimasertib for Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Solid Tumors and MAPK Pathway Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07121829	A1 andere Population
34.	NCT05465174	Tovorafenib for the Treatment of Newly Diagnosed or Recurrent Craniopharyngioma in Children and Young Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05465174	A1 andere Population
35.	NCT05566795	LOGGIC/FIREFLY-2: A Phase 3, Randomized, International Multicenter Trial of DAY101 Monotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Pediatric Low-Grade Glioma Harboring an Activating RAF Alteration Requiring First-Line Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05566795	A1 andere Population
36.	NCT05760586	Expanded Access to the Oral Pan-RAF Inhibitor DAY101 in Pediatric Patients With RAF-Altered, Relapsed or Refractory Low-Grade Glioma. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05760586	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37.	NCT05828069	Phase 2 Study of Tovorafenib (DAY101) in Relapsed and Refractory Langerhans Cell Histiocytosis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05828069	A1 andere Population
38.	NCT06381570	VICTORY: A Pilot Study to Investigate Safety and Efficacy of Weekly Combination of Intravenous Vinblastine With Oral Type II RAF Inhibitor Tovorafenib in Pediatric Patients With Recurrent/Progressive RAF Altered Low Grade Gliomas. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06381570	A2 andere Intervention
39.	NCT06965114	A Phase 1 Study of Combination Tovorafenib (DAY101) and Rituximab Treatment in Relapsed or Refractory Classical Hairy Cell Leukemia and Phase 2 Randomized Study Comparing Tovorafenib (DAY101) and Rituximab With Cladribine and Rituximab for Front-Line Treatment of Classical Hairy Cell Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06965114	A1 andere Population
40.	NCT07206849	A Phase 2 Study of Tovorafenib in Pediatric and Young Adult Patients Newly Diagnosed With High-Grade Glioma (HGG), Including Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG), Which Harbor Alterations in the Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Pathway. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07206849	A1 andere Population
41.	NCT07441707	A Phase I, Open-label, Single-arm, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Tovorafenib in Japanese Paediatric Participants With BRAF-altered Recurrent or Progressive Low-grade Glioma. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07441707	A7 anderer Publikationstyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
42.	2024-510691-20-00	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. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510691-20-00	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
43.	2024-510742-13-00	LOGGIC/FIREFLY-2: A Phase 3, Randomized, International Multicenter Trial of DAY101 Monotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Pediatric Low-Grade Glioma Harboring an Activating RAF Alteration Requiring First-Line Systemic Therapy. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510742-13-00	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
44.	2015-004775-78	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004775-78	A1 andere Population
45.	2015-004796-68	An Uncontrolled, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety, Tolerability, and Maintenance of Effect of BIIB074 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004796-68	A1 andere Population
46.	2016-001449-16	A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 (Vixotrigine) in Subjects With Trigeminal Neuralgia. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001449-16	A1 andere Population
47.	2017-000991-27	A Phase 2 Placebo-Controlled, Double-Blind, Enriched Enrollment Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 (Vixotrigine) in Treating Pain Experienced by Subjects With Confirmed Small Fibre Neuropathy That Is Idiopathic or Associated With Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000991-27	A1 andere Population
48.	2016-002473-35	A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Trigeminal Neuralgia. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002473-35	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
49.	2021-003768-29	A Phase 1b/2, Open Label Study of DAY101 Monotherapy or Combination with Other Therapies for Patients with Recurrent, Progressive, or Refractory Solid Tumors Harboring MAPK Pathway Aberrations. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003768-29	A1 andere Population
50.	2022-001363-27	LOGGIC/FIREFLY-2: A Phase 3, Randomized, International Multicenter Trial of DAY101 Monotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Pediatric Low-Grade Glioma Harboring an Activating RAF Alteration Requiring First-Line Systemic Therapy. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001363-27	A1 andere Population
51.	2020-003657-30	A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral Pan-RAF Inhibitor DAY101 in Pediatric Patients with BRAF-Altered, Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003657-30	A5 anderer Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	41	40 (Nr. 1 – 40)	1
CTIS	2	1 (Nr. 41 – 41)	1
EU-CTR	8	7 (Nr. 42 – 48)	1
Summe	51	48	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT00488566	Double Blind, Randomised, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of GSK Drug and the Effect of Single Doses of GSK Drug or Lamotrigine on Resting Motor Threshold in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2007. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00488566	A1 andere Population
2.	NCT00719888	Transplantation of Umbilical Cord Blood for Patients With Hematological Diseases With Cyclophosphamide/Fludarabine/Total Body Irradiation or Cyclophosphamide/Fludarabine/Thiotepa/Total Body Irradiation Myeloablative Preparative Regimen. ClinicalTrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00719888	A1 andere Population
3.	NCT00908154	Single-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Doses of GSK1014802 and Its Interaction With Food in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00908154	A1 andere Population
4.	NCT00955396	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Cross-over Study to Investigate the Effect of GSK1014802 on Ambulatory Blood Pressure. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00955396	A1 andere Population
5.	NCT00964288	A Double Blind, Double Dummy, Placebo Controlled Cross Over Study With a Positive Control to Investigate the Effect of a GSK Drug on Electrical Hyperalgesia and Threshold Tracking in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00964288	A1 andere Population
6.	NCT00995059	A Phase I/II Study of a Novel Reduced Intensity Conditioning Regimen for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00995059	A1 andere Population
7.	NCT01175785	Infusion of Off-the-Shelf Ex Vivo Expanded Cryopreserved Cord Blood Progenitor Cells to Augment Single or Double Myeloablative Cord Blood Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01175785	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT01425008	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. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01425008	A1 andere Population
9.	NCT01540630	A Phase IIa Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CNV1014802 in Patients With Trigeminal Neuralgia. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01540630	A1 andere Population
10.	NCT01561027	A Randomized, Double Blind, Cross-over Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CNV1014802 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01561027	A1 andere Population
11.	NCT01690520	Multi-Center, Open-Label Randomized Study of Single or Double Myeloablative Cord Blood Transplantation With or Without Infusion of Off-The-Shelf Ex Vivo Expanded Cryopreserved Cord Blood Progenitor Cells in Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01690520	A1 andere Population
12.	NCT01980706	Efficacy and Safety of High Dose Baclofen for Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01980706	A1 andere Population
13.	NCT02327169	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. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02327169	A2 andere Intervention
14.	NCT02359344	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Two Period Crossover Study to Investigate the Pharmacokinetics, Tolerability and Cognitive Effects of an Oral Dose Regimen of 150mg Tid CNV1014802 in Healthy Young Versus Elderly Male and Female Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02359344	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	NCT02551497	Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Interaction Between a Drug and CNV1014802 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02551497	A1 andere Population
16.	NCT02698267	An Open-label, Fixed-sequence, Phase 1 Study of the Effect of CYP3A4 Inhibition by Itraconazole on the Pharmacokinetics of BIIB074 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02698267	A1 andere Population
17.	NCT02723006	An Open-Label, Phase 1b, Multi-Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02723006	A1 andere Population
18.	NCT02751905	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-BIIB074 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02751905	A1 andere Population
19.	NCT02831517	A Phase 1 Pharmacokinetics and Safety Study of BIIB074 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02831517	A1 andere Population
20.	NCT02917187	An Exploratory, Randomized, Double-Blind, Crossover Study to Compare the Efficacy and Safety of BIIB074 Versus Placebo in the Treatment of Primary Inherited Erythromelalgia. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02917187	A1 andere Population
21.	NCT02935608	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02935608	A1 andere Population
22.	NCT02951221	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Two Formulations of BIIB074 and to Assess the Effect of Food on BIIB074 Pharmacokinetics in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02951221	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23.	NCT02957617	An Uncontrolled, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Maintenance of Effect of BIIB074 (Vixotrigine) in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02957617	A1 andere Population
24.	NCT03070132	A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Trigeminal Neuralgia. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03070132	A1 andere Population
25.	NCT03324685	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetic Interaction Potential Between BIIB074 and an Oral Contraceptive Regimen in Healthy Female Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03324685	A1 andere Population
26.	NCT03339336	A Phase 2 Placebo-Controlled, Double-Blind, Enriched Enrollment Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 (Vixotrigine) in Treating Pain Experienced by Subjects With Confirmed Small Fiber Neuropathy That is Idiopathic or Associated With Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03339336	A1 andere Population
27.	NCT03385525	A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of UGT Inhibition by Valproic Acid on the Pharmacokinetics of BIIB074 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03385525	A1 andere Population
28.	NCT03429803	A Phase I Study of Tovorafenib/DAY101 (Formerly TAK-580, MLN2480) for Children With Low-Grade Gliomas and Other RAS/RAF/MEK/ERK Pathway Activated Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03429803	A7 anderer Publikationstyp
29.	NCT03637387	A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Trigeminal Neuralgia. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03637387	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
30.	NCT04106050	A Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo- and Active-Controlled, Pharmacodynamic Study of BIIB095 and BIIB074 in Healthy Participants and Participants With Painful Diabetic Polyneuropathy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04106050	A1 andere Population
31.	NCT04985604	A Phase 2, Subprotocol of DAY101 Monotherapy for Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Solid Tumors With MAPK Pathway Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04985604	A1 andere Population
32.	NCT07121829	A Phase 1b/2, Subprotocol of DAY101 in Combination With Pimasertib for Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Solid Tumors and MAPK Pathway Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07121829	A1 andere Population
33.	NCT05465174	Tovorafenib for the Treatment of Newly Diagnosed or Recurrent Craniopharyngioma in Children and Young Adults. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05465174	A1 andere Population
34.	NCT05566795	LOGGIC/FIREFLY-2: A Phase 3, Randomized, International Multicenter Trial of DAY101 Monotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Pediatric Low-Grade Glioma Harboring an Activating RAF Alteration Requiring First-Line Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05566795	A1 andere Population
35.	NCT05760586	Expanded Access to the Oral Pan-RAF Inhibitor DAY101 in Pediatric Patients With RAF-Altered, Relapsed or Refractory Low-Grade Glioma. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05760586	A7 anderer Publikationstyp
36.	NCT05828069	Phase 2 Study of Tovorafenib (DAY101) in Relapsed and Refractory Langerhans Cell Histiocytosis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05828069	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37.	NCT06381570	VICTORY: A Pilot Study to Investigate Safety and Efficacy of Weekly Combination of Intravenous Vinblastine With Oral Type II RAF Inhibitor Tovorafenib in Pediatric Patients With Recurrent/Progressive RAF Altered Low Grade Gliomas. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06381570	A2 andere Intervention
38.	NCT06965114	A Phase 1 Study of Combination Tovorafenib (DAY101) and Rituximab Treatment in Relapsed or Refractory Classical Hairy Cell Leukemia and Phase 2 Randomized Study Comparing Tovorafenib (DAY101) and Rituximab With Cladribine and Rituximab for Front-Line Treatment of Classical Hairy Cell Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06965114	A1 andere Population
39.	NCT07206849	A Phase 2 Study of Tovorafenib in Pediatric and Young Adult Patients Newly Diagnosed With High-Grade Glioma (HGG), Including Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG), Which Harbor Alterations in the Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Pathway. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07206849	A1 andere Population
40.	NCT07441707	A Phase I, Open-label, Single-arm, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Tovorafenib in Japanese Paediatric Participants With BRAF-altered Recurrent or Progressive Low-grade Glioma. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07441707	A7 anderer Publikationstyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
41.	2024-510742-13-00	LOGGIC/FIREFLY-2: A Phase 3, Randomized, International Multicenter Trial of DAY101 Monotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Pediatric Low-Grade Glioma Harboring an Activating RAF Alteration Requiring First-Line Systemic Therapy. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510742-13-00	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
42.	2015-004775-78	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004775-78	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
43.	2015-004796-68	An Uncontrolled, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety, Tolerability, and Maintenance of Effect of BIIB074 in Subjects With Neuropathic Pain From Lumbosacral Radiculopathy. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004796-68	A1 andere Population
44.	2016-001449-16	A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 (Vixotrigine) in Subjects With Trigeminal Neuralgia. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001449-16	A1 andere Population
45.	2017-000991-27	A Phase 2 Placebo-Controlled, Double-Blind, Enriched Enrollment Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 (Vixotrigine) in Treating Pain Experienced by Subjects With Confirmed Small Fibre Neuropathy That Is Idiopathic or Associated With Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000991-27	A1 andere Population
46.	2016-002473-35	A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 in Subjects With Trigeminal Neuralgia. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002473-35	A1 andere Population
47.	2021-003768-29	A Phase 1b/2, Open Label Study of DAY101 Monotherapy or Combination with Other Therapies for Patients with Recurrent, Progressive, or Refractory Solid Tumors Harboring MAPK Pathway Aberrations. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003768-29	A1 andere Population
48.	2022-001363-27	LOGGIC/FIREFLY-2: A Phase 3, Randomized, International Multicenter Trial of DAY101 Monotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Pediatric Low-Grade Glioma Harboring an Activating RAF Alteration Requiring First-Line Systemic Therapy. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001363-27	A1 andere Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-53 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-53 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Informationen zur Methodik der Studie FIREFLY-1 findet sich im EU-Dossier in Appendix A.1, Tabelle 2, sowie im Flow-Chart in Appendix A.1, Abbildung 1.

Tabelle 4-53 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Informationen zur Methodik der Studie FIREFLY-1 findet sich im EU-Dossier in Appendix A.1, Tabelle 2, sowie im Flow-Chart in Appendix A.1, Abbildung 1.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der FIREFLY-1 wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studie- als auch auf Endpunktebene als hoch eingestuft. Entsprechend ist ein Ausfüllen des Bewertungsbogens nicht notwendig.

Tabelle 4-54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
