

**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: Tovorafenib**

Datum der Veröffentlichung: 17. August 2026

Version 1.0

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabellenverzeichnis .....                                                                     | 3  |
| Abkürzungsverzeichnis .....                                                                   | 4  |
| Hintergrund.....                                                                              | 5  |
| 1 Fragestellung.....                                                                          | 6  |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....                                           | 7  |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....                                                | 7  |
| 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....                                            | 8  |
| 2.3 Endpunkte .....                                                                           | 14 |
| 2.3.1 Mortalität.....                                                                         | 15 |
| 2.3.2 Morbidität.....                                                                         | 15 |
| 2.3.3 Lebensqualität .....                                                                    | 22 |
| 2.3.4 Sicherheit .....                                                                        | 23 |
| 2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....                                                               | 25 |
| 2.4 Statistische Methoden.....                                                                | 26 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....                                 | 27 |
| 2.6 Indirekter Vergleich .....                                                                | 27 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....                                                | 28 |
| 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....                                        | 28 |
| 3.2 Mortalität .....                                                                          | 32 |
| 3.3 Morbidität .....                                                                          | 32 |
| 3.4 Lebensqualität.....                                                                       | 32 |
| 3.5 Sicherheit .....                                                                          | 33 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....                                                 | 40 |
| 4.1 Design und Methodik der Studie.....                                                       | 40 |
| 4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....                                            | 43 |
| 4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur<br>Ergebnissicherheit ..... | 44 |
| 4.4 Mortalität .....                                                                          | 44 |
| 4.5 Morbidität .....                                                                          | 44 |
| 4.6 Lebensqualität.....                                                                       | 45 |
| 4.7 Sicherheit .....                                                                          | 45 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                     | 46 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....                                                   | 47 |
| Referenzen .....                                                                              | 48 |
| Anhang .....                                                                                  | 50 |

## Tabellenverzeichnis

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1:  | Übersicht über die Studienbasis .....                                                                                                                                                                                                                                  | 7  |
| Tabelle 2:  | Charakterisierung der Studie FIREFLY-1 .....                                                                                                                                                                                                                           | 8  |
| Tabelle 3:  | Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie FIREFLY-1 ....                                                                                                                                                                                        | 12 |
| Tabelle 4:  | Charakterisierung der Intervention in der Studie FIREFLY-1 .....                                                                                                                                                                                                       | 13 |
| Tabelle 5:  | Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie FIREFLY-1 .....                                                                                                                                                                                                       | 14 |
| Tabelle 6:  | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend<br>dargestellten Endpunkte in der Studie FIREFLY-1 .....                                                                                                                                                        | 25 |
| Tabelle 7:  | Allgemeine Angaben; Studie FIREFLY-1 (Datenschnitt: 06.06.2025) .....                                                                                                                                                                                                  | 28 |
| Tabelle 8:  | Charakterisierung der Studienpopulation;<br>Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025) .....                                                                                                                                                   | 29 |
| Tabelle 9:  | Folgetherapien;<br>Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025) .....                                                                                                                                                                            | 31 |
| Tabelle 10: | Gesamtüberleben;<br>Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025) .....                                                                                                                                                                           | 32 |
| Tabelle 11: | Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE;<br>Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025) .....                                                                                                                                    | 33 |
| Tabelle 12: | UE mit Inzidenz $\geq 10$ % der Personen oder bei $\geq 10$ Personen und $\geq 1$ % der<br>Personen, nach Systemorganklasse und Preferred Term;<br>Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025) .....                                            | 34 |
| Tabelle 13: | Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), die bei $\geq 5$ % der Personen oder bei $\geq 10$ Personen<br>und $\geq 1$ % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred<br>Term; Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025) ..... | 37 |
| Tabelle 14: | SUE, die bei $\geq 5$ % der Personen oder bei $\geq 10$ Personen und $\geq 1$ % der Personen<br>aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term;<br>Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025) .....                               | 39 |
| Tabelle 15: | Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie FIREFLY-1 .....                                                                                                                                                                                                 | 47 |
| Tabelle 16: | Gesamtansprechrate; Studie FIREFLY-1, RAPNO-LGG-, RANO-LGG- und<br>RANO-HGG-Analysepopulationen (Datenschnitt: 06.06.2025) .....                                                                                                                                       | 51 |

## Abkürzungsverzeichnis

|              |                                                                  |
|--------------|------------------------------------------------------------------|
| AM-NutzenV   | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                          |
| BCVA         | Bestkorrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity)        |
| CR           | Vollständiges Ansprechen (Complete Response)                     |
| CTCAE        | Common Terminology Criteria for Adverse Events                   |
| EDTRS        | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study                       |
| EMA          | European Medicines Agency                                        |
| EPAR         | European Public Assessment Report                                |
| FAS          | Full Analysis Set                                                |
| FLAIR        | Fluid-Attenuated Inversion Recovery                              |
| G-BA         | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| GKV          | Gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| HGG          | Hochgradiges Gliom (High Grade Glioma)                           |
| IQWiG        | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRC          | Unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Committee)       |
| ITT          | Intention to Treat                                               |
| JCA          | Joint Clinical Assessment                                        |
| LGG          | Niedriggradiges Gliom (Low Grade Glioma)                         |
| logMAR       | Logarithm of the Minimum Angle of Resolution                     |
| MAIC         | Matching-Adjusted Indirect Comparison                            |
| MedDRA       | Medical Dictionary for Regulatory Activities                     |
| MR           | Geringfügiges Ansprechen (Minor Response)                        |
| MRT          | Magnetresonanztomographie                                        |
| ORR          | Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)                       |
| PedsQL       | Pediatric Quality of Life Inventory                              |
| PFS          | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)         |
| pLGG         | pädiatisches niedriggradiges Gliom (pediatric Low Grade Glioma)  |
| PR           | Partielles Ansprechen (Partial Response)                         |
| PROMIS       | Patient-Reported Outcomes Measurement Information System         |
| PROMIS CSF7a | PROMIS Cognitive Short Form 7a                                   |
| pU           | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| RANO         | Response Assessment in Neuro-Oncology                            |
| RAPNO        | Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology                  |
| REiNS        | Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis     |
| SAP          | Statistischer Analyseplan                                        |
| SUE          | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                           |
| UE           | Unerwünschtes Ereignis                                           |
| UESI         | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse                  |
| VABS         | Vineland Adaptive Behavior Scale                                 |
| VerfO        | Verfahrensordnung des G-BA                                       |
| ZNS          | Zentralnervensystem                                              |

## Hintergrund

Tovorafenib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tovorafenib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tovorafenib in seiner Sitzung am 11. August 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Mai 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 17. August 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Tovorafenib (Ojemda®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [15]:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 380 mg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich auf Grundlage der Körperoberfläche. Die maximal empfohlene Dosis ist 600 mg einmal wöchentlich. Die Behandlung mit Tovorafenib sollte einmal wöchentlich fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet, kein klinischer Nutzen mehr besteht oder eine nicht tolerierbare Toxizität auftritt.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

| Studienname<br>(Nummer)                             | Studie mit<br>Dossier vom pU<br>eingereicht | Studie vom pU<br>als relevant für<br>die Ableitung des<br>Zusatznutzens<br>erachtet | Studie relevant<br>für die Nutzen-<br>bewertung | Ausschlussgrund    |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Studie zum Wirkstoff</b>                         |                                             |                                                                                     |                                                 |                    |
| FIREFLY-1<br>(DAY101-001,<br>PNOC026) <sup>1)</sup> | Ja                                          | Ja                                                                                  | Ja                                              |                    |
| <b>Studie zu externen Kontrollen</b>                |                                             |                                                                                     |                                                 |                    |
| Bouffet et al., 2023 [1] <sup>2)</sup>              | Ja                                          | Nein                                                                                | Nein                                            | Siehe Kapitel 2.6. |

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Der pU weist in Modul 4 des Dossiers auf einen indirekten Vergleich von Tovorafenib mit der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib hin, der im JCA-Dossier des pU dargestellt wurde. Jedoch zieht der pU den indirekten Vergleich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, sondern betrachtet diesen lediglich als einordnend und informativ für den deutschen Versorgungskontext.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; JCA: Joint Clinical Assessment; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

#### Zur Nutzenbewertung für Tovorafenib herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Tovorafenib [13, 14]
- Joint Clinical Assessment (JCA)-Dossier des pU zu Tovorafenib (JCA-MP-2024-06) [10, 11, 12]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie FIREFLY-1 (DAY101-001, PNOC026) [3, 4, 5, 6]
- Fachinformation zu Tovorafenib [15]

#### Berücksichtigung des JCA-Reports

Der JCA-Report zu Tovorafenib (JCA-MP-2024-06) war zu Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens am 15.05.2026 noch nicht veröffentlicht und konnte daher entsprechend § 7 Absatz 1 Nr. 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Tovorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie FIREFLY-1. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 charakterisiert. Studienarm 3 der Studie FIREFLY-1 ist für die betrachtete Fragestellung nicht relevant und wird in den folgenden Abschnitten der Nutzenbewertung nicht weitergehend beschrieben. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse für die Wirksamkeit und Sicherheit von Tovorafenib aus Studienarm 1 und Studienarm 2 herangezogen.

*Tabelle 2: Charakterisierung der Studie FIREFLY-1*

| Charakteristikum                | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Design und Studienablauf</b> | <p>Nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene, multizentrische Phase-II-Studie mit mehreren Studienarmen zur Untersuchung und Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tovorafenib bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (6 Monate bis 25 Jahre) mit rezidiviertem oder progredientem pädiatrischem niedriggradigem Gliom (pLGG) oder fortgeschrittenen soliden Tumoren.</p> <p><b>Studienarme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studienarm 1 (pivotal): Personen mit pLGG und aktivierender BRAF-Veränderung (u. a. BRAF-V600-Mutationen oder KIAA1549:BRAF-Fusionen).</li> <li>Studienarm 2 (Expansionskohorte): Personen mit pLGG und aktivierender oder vermutlich aktivierender RAF-Veränderung (z. B. BRAF- oder CRAF/RAF1-Fusionen).</li> <li>Studienarm 3 (fortgeschrittene solide Tumoren): Personen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die eine aktivierende oder voraussichtlich aktivierende RAF-Fusion aufweisen.<sup>1)</sup></li> </ul> <p><b>Intervention:</b> Tovorafenib</p> <p><b>Studienphasen</b></p> <p><u>Screening-Phase:</u> Innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss.</p> <p><u>Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Einnahme der Studienmedikation über 26 Behandlungszyklen an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums: Krankheitsprogress; UE, das mit der Fortsetzung der Studienbehandlung unvereinbar ist; Entscheidung für Therapiepause; Rücknahme der Einwilligungserklärung; Tod.</li> <li>Nach 26 Behandlungszyklen: Fortführung der Behandlung mit Tovorafenib oder Therapiepause („Drug Holiday“).</li> </ul> <p><u>Langzeit-Extensionsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dauer: mindestens 36 Monate. Die Langzeit-Extensionsphase beginnt, nachdem die letzte in Studienarm 1 eingeschlossene Person 26 Behandlungszyklen abgeschlossen hat.</li> <li>Fortführung der Einnahme von Tovorafenib oder Therapiepause.</li> <li>Möglichkeit der Wiederaufnahme der Behandlung mit Tovorafenib für Personen in einer Therapiepause bei Auftreten einer klinischen oder radiologischen Krankheitsprogression.</li> </ul> <p><u>Nachbeobachtungsphase</u></p> <p>Nach Abschluss der 36-monatigen Langzeit-Extensionsphase erfolgt eine Nachbeobachtung bezüglich Sicherheit (SUE und UESI), Überlebensstatus und Beginn einer neuen Antitumorthherapie. Bei einem vorzeitigen Abbruch der Einnahme der Studienmedikation treten die Personen ebenfalls in die Nachbeobachtungsphase ein. Die Nachbeobachtungsphase endet mit dem Entzug der Einwilligungserklärung, bei „Lost to Follow-up“, Tod oder Studienende.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung ist die Studie noch nicht abgeschlossen.</p> |

| Charakteristikum  | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population</b> | <p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 6 Monate bis 25 Jahre.</li> <li>• Rezidiertes oder fortschreitendes niedriggradiges Gliom.</li> <li>• Studienarm 1: dokumentierte, bekannte aktivierende BRAF-Mutation.</li> <li>• Studienarm 2: dokumentierte, bekannte oder voraussichtlich aktivierende BRAF-Mutation oder RAF-Fusion.</li> <li>• Histopathologische Bestätigung der Malignität bei Erstdiagnose oder bei Rezidiv.</li> <li>• Mind. eine vorherige systemische Therapie und dokumentierter radiologischer Progress der Erkrankung.</li> <li>• Auswertbare und/oder messbare Erkrankung gemäß folgender Kriterien:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <u>Studienarm 1:</u> Mind. eine messbare Läsion gemäß RANO-HGG-Kriterien (T1-gewichtete Läsion, die in mind. 2 Dimensionen reproduzierbar auf mind. 10 mm gemessen werden kann und auf <math>\geq 2</math> axialen Schnitten sichtbar ist, die vorzugsweise höchstens 5 mm voneinander entfernt sind und einen 0-mm-Abstand aufweisen).</li> <li>◦ <u>Studienarm 2:</u> Auswertbare (entweder eindimensional messbare Läsionen, Massen mit nicht klar definierten Rändern oder Läsionen mit maximalen senkrechten Durchmessern von weniger als 10 mm) und/oder messbare Erkrankung gemäß RANO-HGG-Kriterien.</li> </ul> </li> <li>• Die Strahlentherapie der messbaren Läsion(en) muss mind. 6 Monate vor der Verabreichung von Tovorafenib abgeschlossen sein. Personen, bei denen innerhalb von weniger als 6 Monaten nach der Strahlentherapie ein nachweisbares radiologisches Fortschreiten einer oder mehrerer messbarer Läsionen festgestellt wurde, waren teilnahmeberechtigt.</li> <li>• Karnofsky (bei Personen ab 16 Jahren) oder Lansky (bei Personen unter 16 Jahren) Performance-Status von mindestens 50.</li> <li>• Vollständige Erholung von akuten toxischen Effekten aller vorangegangenen Chemotherapien zur Krebsbehandlung und Operationen.</li> <li>• Chronische Toxizitäten aus früheren Krebsbehandlungen müssen stabil sein und gemäß CTCAE (Version 5.0) den Grad <math>\leq 2</math> aufweisen; eine bestehende Retinopathie muss den Grad <math>\leq 1</math> aufweisen.</li> <li>• Verfügbarkeit einer archivierten Tumorgewebeprobe oder Biopsie zu Studienbeginn.</li> <li>• Ausreichende hämatologische Funktion definiert durch Laborparameter.</li> <li>• Ausreichende Leber- und Nierenfunktion definiert durch Laborparameter.</li> <li>• Stabile Schilddrüsenfunktion.</li> <li>• Ausreichende Herzfunktion (LVEF <math>\geq 50</math> %, gemessen mittels ECHO oder MUGA, oder fraktionelle Verkürzung <math>\geq 25</math> % (Tissot 2018), gemessen mittels ECHO).</li> <li>• Stabile Dosis an Steroiden zur Behandlung tumorassoziierter Symptome.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine oder mehrere zusätzliche, bereits bekannte oder voraussichtlich aktivierende molekulare Veränderungen (z. B. Histonmutationen, IDH1/2-Mutationen, FGFR-Mutationen oder -Fusionen, MYBL-Veränderungen, somatische oder Keimbahnmutationen von NF-1).</li> <li>• Symptome einer klinischen Progression, ohne dass eine radiologisch nachweisbare Rezidiv- oder Progressionserkrankung vorliegt.</li> <li>• Bekannte oder vermutete NF-1-Diagnose.</li> <li>• Vorgeschichte einer schweren Erkrankung, mit Ausnahme der untersuchten primären Malignität, die eine sichere, protokollgemäße Teilnahme beeinträchtigen könnte.</li> <li>• Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer zentralen serösen Retinopathie, eines retinalen Venenverschlusses oder einer Ophthalmopathie; ophthalmologische</li> </ul> |

| Charakteris-<br>tikum                                       | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | <p>Befunde, die auf ein seit langem bestehendes Gliom der Sehbahn zurückzuführen sind (wie Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Strabismus), werden NICHT als signifikante Anomalien angesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Größere Operation innerhalb von 14 Tagen (2 Wochen) vor Studieneinschluss.</li> <li>• Klinisch signifikante aktive Herz-Kreislauf-Erkrankung oder Myokardinfarkt oder tiefe Venenthrombose/Lungenembolie in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss, fortbestehende Kardiomyopathie oder ein QTcF &gt; 470 ms.</li> <li>• Anzeichen einer aktiven systemischen bakteriellen, viralen oder pilzbedingten Infektion.</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen gemäß CTCAE (Version 5.0) Grad <math>\geq 2</math>, Malabsorption, die eine Nahrungsergänzung erfordert, oder einer signifikanten Darm- oder Magenresektion, die eine ausreichende Resorption von Tovorafenib ausschließen würde.</li> <li>• Neurologische Instabilität trotz adäquater Behandlung (z. B. unkontrollierte Krampfanfälle).</li> </ul> |
| <b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b> | <p>Gescreent gesamt: N = 147<br/> Eingeschlossen: N = 137<br/> Studienarm 1: N = 77<br/> Studienarm 2: N = 60</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>     | <p><b>Studienzentren</b><br/> 32 Studienzentren in Australien, Dänemark, Deutschland, Israel, Kanada, Niederlande, Schweiz, Singapur, Südkorea, USA und Vereinigtes Königreich.</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Studienarm 1: 22.04.2021</li> <li>◦ Studienarm 2: 28.04.2022</li> </ul> </li> <li>• Voraussichtliches Studienende: 2027</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 22.12.2022 (zulassungsrelevanter Datenschnitt für die FDA; nicht präspezifiziert)</li> <li>• 05.06.2023 (nicht präspezifiziert)</li> <li>• 10.05.2024 (2-Jahres-Datenschnitt; zulassungsrelevanter Datenschnitt für die EMA und im JCA-Dossier dargestellter Datenschnitt; nicht präspezifiziert)</li> <li>• 06.06.2025 (3-Jahres-Datenschnitt; nicht präspezifiziert)</li> <li>• Finale Analyse geplant für 2. Quartal 2027</li> </ul>                                                                            |

| Charakteris-<br>tikum                                 | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Endpunkte<br/>gemäß<br/>Studien-<br/>protokoll</b> | <p><b>Primärer Endpunkt</b><br/> <u>Studienarm 1:</u> Gesamtansprechen (CR oder PR) nach RANO-HGG gemäß IRC-Bewertung.<br/> <u>Studienarm 2:</u> Sicherheit und Verträglichkeit.</p> <p><b>Wichtigste sekundäre/explorative Endpunkte</b><br/> <u>Studienarm 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit.</li> <li>• Gesamtansprechen (CR, PR oder MR) nach RAPNO-LGG und RANO-LGG gemäß Prüfarztbewertung.</li> <li>• Gesamtansprechen (CR, PR oder MR) nach RAPNO-LGG und RANO-LGG gemäß IRC-Bewertung.</li> </ul> <p><u>Studienarm 2</u><br/> Gesamtansprechen (CR, PR oder MR) nach RANO-HGG, RAPNO-LGG und RANO-LGG gemäß IRC-Bewertung.</p> <p><u>Studienarme 1 und 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben.</li> <li>• Dauer des Ansprechens.</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen.</li> <li>• Klinische Nutzenrate (CR, PR, MR oder stabile Erkrankung).</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Sehschärfe</li> <li>• Tumolvolumen</li> <li>• Symptomatik mittels PROMIS und PedsQL Cancer.</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels PedsQL Core.</li> <li>• Motorische Funktion mittels VABS<sup>2)</sup>.</li> <li>• Nachhaltiges Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib.</li> <li>• Zeit bis zur nächsten Intervention.</li> </ul> |

<sup>1)</sup> Studienarm 3 entspricht nicht dem Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung und wird daher nicht berücksichtigt.

<sup>2)</sup> Laut Studienprotokoll sollte die motorische Funktion in der Studie FIREFLY-1 mittels VABS erhoben werden. Es konnten jedoch keine Ergebnisse in den Studienunterlagen identifiziert werden.

Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECHO: Echokardiogramm; EMA: European Medicines Agency; FDA: U. S. Food and Drug Administration; HGG: Hochgradiges Gliom; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; JCA: Joint Clinical Assessment; LGG: Niedriggradiges Gliom; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MR: Geringfügiges Ansprechen; MUGA: Multiple-Gated-Acquisition-Scan; NF-1: Neurofibromatose Typ 1; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; pLGG: pädiatrisches niedriggradiges Gliom; PR: Partielles Ansprechen; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QTcF: Fridericia-Formel herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; RAPNO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; VABS: Vineland Adaptive Behavior Scale.

## Protokolländerungen

Es wurden 3 Änderungen des Originalprotokolls vom 28.07.2020 vorgenommen. Zum Zeitpunkt der ersten Protokolländerung (Version 2.0 vom 23.10.2020) waren noch keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen. In Version 3.0 vom 21.10.2021 und Version 4.0 vom 31.10.2023 wurden mehrere größere Protokolländerungen vorgenommen, die unter anderem die Erhebung der Endpunkte und die Studiendauer betrafen (Tabelle 3).

*Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie FIREFLY-1*

| Amendment                                                                          | Wesentliche Änderungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Version 3.0 vom 21.10.2023<br>(Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme von Studienarm 2 in das Studienprotokoll.</li> <li>• Die Anforderungen an die Messungen der Sehschärfe wurden überarbeitet, damit altersgerechte Tests durchgeführt werden konnten.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Version 4.0 vom 31.10.2023<br>(Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: N = 137) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei den <u>Einschlusskriterien</u> wurde spezifiziert, dass eine messbare Läsion nach RANO-HGG-Kriterien vorliegen muss. In den vorherigen Protokollversionen wurde nur „RANO-Kriterien“ angegeben.</li> <li>• Bei den <u>Endpunkten</u> wurde spezifiziert, dass die RANO-HGG-Kriterien zur Messung der Gesamtansprechrate verwendet werden. In der vorherigen Version wurde nur „RANO-Kriterien“ angegeben.</li> <li>• Für die Endpunkte „Gesamtansprechrate“, „Dauer des Ansprechens“, „Zeit bis zum Ansprechen“, „Klinische Nutzenrate“ und „Progressionsfreies Überleben“ wurde spezifiziert, dass sowohl die RANO-HGG- als auch die RANO-LGG- und RAPNO-LGG-Kriterien verwendet werden.</li> <li>• Für die Kriterien RAPNO-LGG (sekundärer Endpunkt) und RANO-LGG (explorativer Endpunkt) wurde zudem ergänzt, dass das Gesamtansprechen als CR, PR oder MR definiert wird. Zuvor wurde das Gesamtansprechen lediglich als CR oder PR definiert.</li> <li>• „Gesamtüberleben“ wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.</li> <li>• Hinzufügen einer Langzeit-Extensionsphase.</li> <li>• Das Studienende wurde von 25 Monate auf 5 Jahre, nachdem die letzte Person eingeschlossen wurde, geändert. Demnach wird die Studiendauer 6 Jahre statt 4 Jahre betragen.</li> <li>• Es wurde festgelegt, dass die maximale Dosis Tovorafenib von 600 mg nicht überschritten werden darf.</li> </ul> |

Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; HGG: Hochgradiges Gliom; k. A.: keine Angabe; LGG: Niedriggradiges Gliom; MR: Geringfügiges Ansprechen; PR: Partielles Ansprechen; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; RAPNO: RANO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie FIREFLY-1

| Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tovorafenib</b><br><u>Dosierung und Verabreichung</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung in Abhängigkeit von der Körperoberfläche mit einer Startdosis von 420 mg/m<sup>2</sup> und einer maximalen Dosis von 600 mg.</li> <li>• Oral einzunehmende Tablette oder rekonstituierte flüssige Suspensionsformulierung (bei Personen mit einer Körperoberfläche &lt; 0,6 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Verabreichung an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tage-Zyklus.</li> </ul> <u>Dosisanpassungen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei inakzeptabler Toxizität kann die Dosis reduziert oder Tovorafenib zeitweise abgesetzt werden.</li> <li>• Therapiepause („Drug-Holiday“): Patientinnen und Patienten mussten mind. 26 Behandlungszyklen mit Tovorafenib durchlaufen, bevor sie eine Therapiepause, d. h. eine bewusste Unterbrechung der Therapie mit Tovorafenib, beginnen konnten. Wenn während der Therapiepause eine Krankheitsprogression festgestellt wurde, konnte nach Ermessen des prüfärztlichen Personals die Behandlung mit Tovorafenib wieder aufgenommen werden.</li> </ul> <u>Dauer der Intervention</u><br>Dauermedikation bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums. <u>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografisch bestätigte Krankheitsprogression</li> <li>• Inakzeptable Toxizität</li> <li>• Entscheidung für eine Therapiepause</li> <li>• Rücknahme der Einverständniserklärung</li> <li>• Tod</li> </ul> |
| <b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie</li> <li>• Andere Prüfpräparate</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzmedikation</li> <li>• Antiemetika</li> <li>• Steroide (kurzzeitig)</li> <li>• Medikamente gegen Durchfall</li> <li>• Cannabinoide</li> <li>• Routine-Impfungen einschließlich COVID-19-Impfung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das deutsche Dossier zur Nutzenbewertung, das europäische JCA-Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie FIREFLY-1*

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>Endpunkt</b>                                                                                                                                                                                                  | <b>Kategorie</b> | <b>Berücksichtigung im<br/>Dossier des pU</b> | <b>Berücksichtigung in<br/>der Nutzenbewertung</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                       | Mortalität       | Ja                                            | Ja                                                 |
| Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrate<sup>1)</sup></li> <li>• Klinische Nutzenrate</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> </ul>                               | Morbidität       | Ja                                            | Nein <sup>2)</sup>                                 |
| Progressionsfreies Überleben                                                                                                                                                                                                          |                  | Ja                                            | Nein                                               |
| Langfristige Tumorkontrolle nach<br>Behandlungsende <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachhaltiges Ansprechen nach<br/>Absetzen von Tovorafenib</li> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden<br/>Antitumorthherapie</li> </ul> |                  | Ja                                            | Nein                                               |
| Sehschärfe                                                                                                                                                                                                                            |                  | Ja                                            | Nein                                               |
| Kognitive Funktion mittels PROMIS CSF7a                                                                                                                                                                                               |                  | Ja                                            | Nein <sup>3)</sup>                                 |
| Fatigue mittels <ul style="list-style-type: none"> <li>• PROMIS Pediatric Profile-49</li> <li>• PROMIS Parent-Proxy-49</li> </ul>                                                                                                     |                  | Ja                                            | Nein <sup>3)</sup>                                 |
| Krankheitssymptomatik mittels<br>PedsQL Cancer                                                                                                                                                                                        |                  | Ja                                            | Nein <sup>4)</sup>                                 |
| Lebensqualität mittels PedsQL Core                                                                                                                                                                                                    | Lebensqualität   | Ja                                            | Nein <sup>4)</sup>                                 |
| Unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                                                                                               | Sicherheit       | Ja                                            | Ja                                                 |

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Der primäre Endpunkt „Gesamtansprechrate“ wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

<sup>3)</sup> Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten, die bereits zur Baseline-Erhebung bei unter 70 % lagen, wird der Endpunkt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Auf eine weitere Beschreibung des Endpunkts wird daher verzichtet.

<sup>4)</sup> Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten, die bereits zur Baseline-Erhebung bei unter 70 % lagen, wird der Endpunkt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Rückläufe wurden gepoolt für die Studienarme 1 und 2 für die verschiedenen PedsQL-Altersgruppen und insgesamt dargestellt. Dabei bleibt unklar, wie groß die Ausgangspopulation je PedsQL-Altersgruppe war, da für die Baseline-Charakteristika andere Altersgruppen gebildet wurden und keine Angaben zur Anzahl der Personen je PedsQL-Altersgruppe gemacht wurden. Auf eine weitere Beschreibung des Endpunkts wird verzichtet.

Abkürzungen: PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PROMIS CSF7a: PROMIS Cognitive Short Form 7a; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der sekundäre Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde erst mit Protokollversion 4.0 vom 23.10.2023 definiert. Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datum des Todes.

Der Überlebensstatus wird im Rahmen der Nachbeobachtung per Telefon oder auf eine andere Art alle 3 Monate ( $\pm 1$  Monat) erhoben. Die Nachbeobachtung beginnt mit einem permanenten frühen Behandlungsende und endet, wenn die Patientin oder der Patient die Einverständniserklärung zurückzieht, mit einem „Lost to Follow-up“, mit dem Tod oder mit dem Ende der Studie. Patientinnen und Patienten, deren Tod zum Zeitpunkt der Analysen nicht bekannt war, wurden zum Datum des letzten bekannten Lebensdatums zensiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ in der Studie FIREFLY-1 wird als valide eingeschätzt.

### 2.3.2 Morbidität

#### Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird in den vorliegenden Operationalisierungen aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Gesamtansprechrate als primärer Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Folgende Operationalisierungen wurden für die Studie FIREFLY-1 für das Tumoransprechen vorgelegt:

- Gesamtansprechrate (ORR): Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestem bestätigten Gesamtansprechen, welches ab dem Beginn der Behandlung mit Tovorafenib, jedoch vor dem Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie, erreicht wurde. Bestes bestätigtes Gesamtansprechen wurde definiert als vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) – jeweils nach den Kriterien „Response Assessment in Neuro-Oncology“ (RANO) für hochgradige Gliome (HGG) [22] und niedriggradige Gliome (LGG) [21] sowie „Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology“ für LGG (RAPNO-LGG) [8] – oder geringfügiges Ansprechen (MR) (nur bei den RAPNO-/RANO-LGG-Kriterien). Im Anhang werden die RANO-HGG-, RANO-LGG- und RAPNO-LGG-Kriterien ausführlich beschrieben und die Unterschiede zwischen den Kriterien dargestellt.

- ORR nach RANO-HGG-Kriterien, bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) war in der Studie FIREFLY-1 als primärer Endpunkt definiert.
- ORR nach RAPNO-LGG-Kriterien, bewertet durch ein IRC, war in der Studie FIREFLY-1 als sekundärer Endpunkt definiert.
- ORR nach RANO-LGG-Kriterien, bewertet durch ein IRC, wurde in der Studie FIREFLY-1 erst mit Protokollversion 4.0 vom 23.10.2023 als explorativer Endpunkt hinzugefügt.
- Klinische Nutzenrate (CBR): Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestem bestätigten Gesamtansprechen (Definition siehe oben) oder stabiler Erkrankung über mindestens 12 Monate hinweg seit Behandlungsbeginn mit Tovorafenib.
- Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Zeit von der ersten Studiendosis bis zum ersten bestätigten CR oder PR (jeweils nach den RANO-HGG- und RAPNO-LGG-Kriterien) oder MR (nur bei den RAPNO-/RANO-LGG-Kriterien). Das Datum des ersten bildgebenden Magnetresonanztomographie (MRT)-Scans, der ein bestätigtes Ansprechen zeigte, wurde als Startdatum des Ansprechens angesehen.
- Dauer des Ansprechens (DOR): Zeit vom erstmalig bestätigten Gesamtansprechen (Definition siehe oben) bis zum Datum des Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes jeglicher Ursache. Wenn nach einem bestätigten Ansprechen weder ein Fortschreiten der Erkrankung noch der Tod eintritt, wird für die Dauer des Ansprechens die Zensierungszeit des progressionsfreien Überlebens verwendet.

In der Studie FIREFLY-1 erfolgte die Bewertung des Tumoransprechens nach RANO-HGG-Kriterien sowohl durch das IRC als auch durch das Prüfpersonal; die Bewertungen nach RANO-LGG- und RAPNO-LGG-Kriterien wurden nur durch das IRC durchgeführt. Die Bildgebung erfolgte mittels MRT zu Baseline (Screening-Phase innerhalb von 28 Tagen vor Einschluss in die Studie) und dann alle 3 Zyklen am Ende eines jeden Zyklus, beginnend mit Zyklus 3. Ein Ansprechen (CR, PR oder MR) wurde als bestätigtes Ansprechen gewertet, wenn das Ansprechen bei einem zweiten nachfolgenden MRT-Scan nach  $\geq 28$  Tagen bestätigt wurde. Für den Fall, dass im ersten Scan ein CR und im zweiten Scan ein PR festgestellt wurde oder umgekehrt, wurde das Ansprechen als PR bewertet. Patientinnen und Patienten, die nach dem Beginn einer neuen nachfolgenden Antitumorthherapie ein CR oder PR hatten, wurden nicht als Responder gewertet. Das „Major Response“-Kriterium der RAPNO-LGG-Kriterien (Definition siehe Anhang) wurde in der Studie FIREFLY-1 nicht in die Definition des Gesamtansprechens nach RAPNO-LGG integriert. Laut „Case Report Form“ (CRF) der Studie FIREFLY-1 wurden die „Anwendung von Kortikosteroiden in Relation zur Primärdiagnose oder dem ZNS-Tumor“ und eine „klinische Beurteilung durch den Prüfarzt“ dokumentiert. Nach welchen Kriterien die Bewertung des klinischen Zustands der Patientinnen und Patienten in der Studie FIREFLY-1 erfolgte und ob bzw. mit welcher Gewichtung der klinische Zustand und der Kortikosteroidverbrauch bei der Beurteilung des Tumoransprechens miteinfluss, ist weder dem Studienprotokoll noch dem SAP zu entnehmen.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung der bildgebenden Bewertung des Tumoransprechens ist nachvollziehbar (für die Unterschiede zwischen den RANO-HGG-, RANO-LGG- und RAPNO-LGG-Kriterien, siehe Anhang). Unklar bleibt jedoch, ob die Anwendung von Kortikosteroiden und der klinische Zustand der Patientinnen und Patienten systematisch und nach einheitlichen Kriterien bei der Bewertung des Tumoransprechens miteinbezogen wurden.

### Patientenrelevanz

Bei der Beurteilung radiologischer bildgebender Befunde besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten, daher sind bildgebende Verfahren nicht unmittelbar patientenrelevant. Aus dem Dossier und den Studienunterlagen des pU geht nicht hervor, dass die Anwendung von Kortikosteroiden und die Bewertung des klinischen Zustands der Patientinnen und Patienten nach einheitlichen Kriterien in die Bewertung des Gesamtansprechens einfluss. Die Patientenrelevanz des Endpunkts wird daher als unklar eingestuft.

### Validität

Es konnte eine Validierungsstudie für die RAPNO-LGG-Kriterien im Anwendungsgebiet der Medulloblastome und leptomeningealen Streutumore identifiziert werden. In dieser retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie mit 269 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zeigten die RAPNO-LGG-Kriterien eine gute Übereinstimmung der Bewertungsergebnisse zwischen zwei unabhängigen Prüfern [18]. Eine Validierungsstudie spezifisch für das Anwendungsgebiet des pädiatrischen niedriggradigen malignen Glioms (pLGG), die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind, konnte nicht identifiziert werden. Die Anwendung der RAPNO-LGG-Kriterien wird in den Leitlinien der „Europäischen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie“ (SIOPE) für primäre pLGG empfohlen [19], ebenso wie von der Arbeitsgruppe für klinische Studien der „International Pediatric Low-Grade Glioma Coalition“ [17].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist unklar, ob die RANO-HGG-Kriterien, die für Erwachsene mit HGG entwickelt wurden, bei pLGG ausreichend valide sind. Vergleicht man die Ergebnisse der Studie FIREFLY-1 zu den Auswertungen der Gesamtansprechraten nach RANO-HGG, RANO-LGG und RAPNO-LGG, zeigt sich, dass die Gesamtansprechraten zwischen RANO-LGG und RAPNO-LGG sehr ähnlich waren, wohingegen die Gesamtansprechrate nach RANO-HGG um rund 20 % höher ausfiel als nach RANO-LGG- und RAPNO-LGG-Kriterien. Diese Unterschiede in den Ansprechraten scheinen die oben beschriebenen Unterschiede bzgl. der Notwendigkeit unterschiedlicher bildgebender Verfahren zwischen HGG und LGG zu bestätigen. Die Bewertung anhand der RAPNO-LGG-Kriterien wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als geeigneter eingeschätzt als die RANO-LGG- und insbesondere die RANO-HGG-Kriterien. Im Anhang werden aus Transparenzgründen neben dem primären Endpunkt der Gesamtansprechrate nach RANO-HGG-Kriterien auch die Gesamtansprechraten nach RANO-LGG- und RAPNO-LGG-Kriterien dargestellt.

### **Progressionsfreies Überleben**

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wird definiert als Zeitraum zwischen der Verabreichung der ersten Dosis Tovorafenib und dem ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod durch jedwede Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das PFS wurde anhand der RANO-HGG-Kriterien (durch IRC und Prüfpersonal), der RANO-LGG-Kriterien (durch IRC) und der RAPNO-LGG-Kriterien (durch IRC) bewertet. Die RANO-/RAPNO-Kriterien beziehen neben den bildgebenden Kriterien auch die Anwendung von Kortikosteroiden (nur bei RANO) und den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten in die Bewertung der Progression ein. Eine Krankheitsprogression liegt vor, wenn mindestens ein Kriterium erfüllt ist (ODER-Verknüpfung). Nach welchen Kriterien der klinische Zustand der Patientinnen und Patienten in der Studie FIREFLY-1 bewertet wurde, geht jedoch weder aus dem Studienprotokoll noch dem SAP hervor. Als Zeitpunkt eines PFS-Ereignisses galt der früheste Zeitpunkt, zu dem ein messbarer Tumor,

ein nicht-messbarer Tumor oder eine neue Läsion festgestellt wurde, sofern dieser/diese bei einer Visite als Krankheitsprogression bestimmt wurde. Tumorbewertungen fanden zu Baseline (Screening-Phase innerhalb von 28 Tagen vor Einschluss in die Studie) und dann alle 3 Zyklen am Ende eines jeden Zyklus statt, beginnend mit Zyklus 3. Patientinnen und Patienten, die nach dem Beginn einer neuen nachfolgenden Antitumorthherapie, einschließlich einer erneuten Behandlung mit Tovorafenib, eine Krankheitsprogression aufwiesen oder verstorben waren, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor dem Beginn der nachfolgenden Behandlung zensiert. Folgende Zensierungsregeln wurden für die Auswertungen des PFS angewandt:

- Keine auswertbaren Post-Baseline-Ergebnisse und kein Tod innerhalb von 2 Visiten nach der ersten Studiendosis: Zensierung zum Datum der ersten Studiendosis.
- Nachfolgende Antitumorthherapie, einschließlich einer erneuten Behandlung (Retreatment) mit Tovorafenib, die vor einer dokumentierten Progression oder Tod begonnen wurde: Zensierung zum Datum der letzten adäquaten bildgebenden Untersuchung vor Beginn der nachfolgenden Antitumorthherapie.
- Progression oder Tod (jeglicher Ursache), welche/welcher unmittelbar nach zwei oder mehr aufeinanderfolgend fehlenden Visiten auftrat: Zensierung zum Datum der letzten adäquaten bildgebenden Untersuchung, bevor der Progress oder der Tod eintrat.
- Kein Progress oder Tod zum Zeitpunkt der Analysen: Zensierung zum Datum der letzten adäquaten bildgebenden Untersuchung.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung der bildgebenden Bewertung des PFS ist weitgehend nachvollziehbar. Die Zensierung von Patientinnen und Patienten, die nach dem Beginn einer neuen Antitumorthherapie, einschließlich Retreatment mit Tovorafenib, eine Krankheitsprogression aufwiesen, entspricht nicht dem Treatment-Policy-Ansatz. Es ist unklar, ob die Anwendung von Kortikosteroiden und der klinische Zustand der Patientinnen und Patienten systematisch und nach einheitlichen Kriterien bei der Bewertung des PFS miteinbezogen wurden.

### Patientenrelevanz

„Progressionsfreies Überleben“ ist ein kombinierter Endpunkt aus Überleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente „Überleben“ wird im Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Grundsätzlich wird die Krankheitsprogression verbunden mit einer Symptomatik als patientenrelevant bewertet.

Da bei den RANO-/RAPNO-Kriterien jedoch bereits das Vorliegen eines erfüllten Kriteriums (radiologische Krankheitsprogression, Anwendung von Kortikosteroiden (nur bei RANO) oder Verschlechterung des klinischen Zustands) ausreicht, um als Krankheitsprogression gezählt zu werden, ist unklar, bei wie vielen Personen eine Verschlechterung des klinischen Zustands vorlag und bei wie vielen eine Veränderung allein auf Basis von bildgebenden Verfahren ausschlaggebend war. Da zudem in der Studie FIREFLY-1 unklar ist, inwiefern der klinische Zustand der Patientinnen und Patienten in die Bewertung der Krankheitsprogression miteinbezogen wurde, wird die Patientenrelevanz des Endpunkts insgesamt als unklar bewertet.

### Validität

Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der RANO-/RAPNO-Kriterien. Es gelten die beim Endpunkt „Tumoransprechen“ für die Validität der RANO-/RAPNO-Kriterien beschriebenen Einschränkungen.

### **Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende**

Der Endpunkt „Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz in der vorliegenden Operationalisierung.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Für den Endpunkt „Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende“ wurden nur diejenigen Patientinnen und Patienten betrachtet, die unter der Behandlung mit Tovorafenib ein bestätigtes Tumoransprechen (CR, PR oder MR) gezeigt hatten und die geplante Behandlung mit Tovorafenib nach 26 Zyklen, was rund 2 Jahren entspricht, abgesetzt hatten. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit Tovorafenib im Rahmen der 26 Behandlungszyklen eine Krankheitsprogression hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Folgende Operationalisierungen wurden für die Studie FIREFLY-1 für die langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende vorgelegt:

- Nachhaltiges Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib: Anteil der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem Ansprechen unter der Behandlung mit Tovorafenib und Absetzen der Studienmedikation nach 26 Zyklen Tovorafenib. Wenn die Patientinnen und Patienten eine nachfolgende Antitumorthherapie erhielten, einschließlich einer erneuten Behandlung mit Tovorafenib, wurden sie zur letzten auswertbaren Tumorbewertung vor Beginn der nachfolgenden Antitumorthherapie zensiert. Das nachhaltige Ansprechen nach Absetzen von Tovorafenib wurde anhand der RANO-/RAPNO-Kriterien bewertet, wie unter dem Endpunkt „Tumoransprechen“ ausgeführt.
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie: Zeitraum von der letzten Dosis Tovorafenib bis zum Beginn einer Folgetherapie (einschließlich einer erneuten Therapie mit Tovorafenib) bei Patientinnen und Patienten, die ein bestätigtes Ansprechen (CR, PR oder MR) unter der Behandlung mit Tovorafenib aufwiesen, und die nach der geplanten Behandlung von 26 Zyklen die Studienmedikation absetzten. Informationen zu nachfolgenden Antitumorthérapien wurden während der Nachbeobachtungsphase alle 3 Monate erhoben; die Erhebung konnte per Telefon durchgeführt werden. Kriterien, die die Notwendigkeit einer neuen Antitumorthherapie oder einer erneuten Therapie mit Tovorafenib definieren, konnten in den Unterlagen zur Studie FIREFLY-1 nicht identifiziert werden.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung der bildgebenden Bewertung des Tumoransprechens ist nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch, ob die Anwendung von Kortikosteroiden und der klinische Zustand der Patientinnen und Patienten systematisch und nach einheitlichen Kriterien bei der Bewertung des Tumoransprechens miteinbezogen wurden. Für die Operationalisierung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie wurden keine Kriterien vorgelegt, die die Notwendigkeit einer neuen Antitumorthherapie oder einer erneuten Behandlung mit Tovorafenib definierten. Des Weiteren wurden nur diejenigen Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt, die ein Ansprechen unter Tovorafenib aufwiesen. Dies entspricht nicht der Intention-to-Treat (ITT)-Population und wird daher als nicht adäquat betrachtet.

### Patientenrelevanz

Bei der Beurteilung radiologischer bildgebender Befunde besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten, daher sind bildgebende Verfahren nicht unmittelbar patientenrelevant. Aus dem Dossier und den Studienunterlagen des pU geht nicht hervor, dass die Anwendung von Kortikosteroiden und die Bewertung des klinischen Zustands der Patientinnen und Patienten nach einheitlichen Kriterien in die Bewertung des nachhaltigen Ansprechens nach Absetzen von Tovorafenib miteinfluss.

Mit „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Antitumorthherapie“ soll dargestellt werden, wie lange diejenigen Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen unter Tovorafenib zeigten und Tovorafenib nach mindestens 26 Behandlungszyklen absetzten, therapiefrei blieben. Damit sollen indirekt Aussagen zum langfristigen Nutzen der Studienmedikation im Sinne einer Krankheits- und Symptomkontrolle und der Verzögerung möglicherweise toxischer nachfolgender Therapien getroffen werden. Eine Definition, wann Patientinnen und Patienten als therapiebedürftig gelten, liegt nicht vor. Mögliche Vorteile von Tovorafenib, die sich aus einer längeren therapiefreien Zeit bis zur Durchführung einer Folgetherapie oder einer erneuten Behandlung mit Tovorafenib ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, zum Beispiel durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von möglicherweise belastenden Nebenwirkungen einer nachfolgenden Antitumorthherapie oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende“ wird daher in der vorliegenden Operationalisierung als nicht gegeben eingestuft.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Sehschärfe**

Der Endpunkt „Sehschärfe“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Limitationen in der Operationalisierung und Unklarheiten bezüglich der in die Auswertung eingeflossenen Population nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Bei Patientinnen und Patienten mit einem Gliom der Sehbahn oder einer durch den Primärtumor hervorgerufenen Sehbeeinträchtigung wurde eine augenärztliche Untersuchung, die auch eine Messung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) beinhaltete, zu Baseline, bei jeder radiologischen Tumoruntersuchung und zum Ende der Behandlung durchgeführt. Während der Therapiepause wurden keine Sehtests durchgeführt. Die Untersuchungen wurden von einem Augenarzt oder anderem qualifizierten klinischen Personal durchgeführt. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen kein Gliom der Sehbahn oder andere durch den Primärtumor verursachten Sehbeeinträchtigungen vorlagen, wurde nur zu Baseline und symptomorientiert bei Bedarf im Verlauf der Studie eine entsprechende Augenuntersuchung durchgeführt.

Für die Messung der funktionellen Sehschärfe sollten laut Studienprotokoll der Studie FIREFLY-1 altersspezifische Sehtests wie die Teller-Acuity-Sehtafel, die HOTV-Sehtafel oder andere „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (EDTRS)-Sehtafeln verwendet werden. Bei der Teller-Acuity-Sehtafel muss ein Streifenmuster von einer grauen Oberfläche unterschieden werden; die Streifen variieren in Breite und Abstand. Je enger die Streifen nebeneinanderliegen, desto schwieriger wird deren visuelle Wahrnehmung. Beginnend mit einem niederfrequenten Gitter (grobe Streifen), betrachtet der Beobachter das Blickverhalten des Kindes. Basierend auf einer Vielzahl von Hinweisen (z. B. Fixation, Augenbewegungen, Kopfbewegungen oder Zeigen), beurteilt der Beobachter, ob das Kind das Gitter auf jeder Karte sehen kann. Der Abstand von der Sehtafel hängt

vom Alter des Kindes ab und liegt zwischen 31 und 87 cm [9, 16]. Beim HOTV-Sehtest müssen die Buchstaben H, O, T und V in abnehmender Größe bei einem Abstand von 3 m erkannt werden. Die ETDRS-Sehtafel besteht aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben in einer Reihe (insgesamt 70 Buchstaben), wobei die Größe der Buchstaben mit jeder Reihe abnimmt. Der Standardabstand zwischen Testperson und Sehtafel beträgt dabei 4 m.

Die Teller-Acuity-Sehtafeln konnten für alle Patientinnen und Patienten angewendet werden und die HOTV- oder EDTRS-Sehtafeln sollten bei Patientinnen und Patienten angewandt werden, die alt genug und entwicklungsbedingt dazu in der Lage waren. Welcher Sehtest für die Patientinnen und Patienten ausgewählt wurde, wurde vom Studienpersonal dokumentiert und derselbe Test sollte dann über die Studie hinweg konsistent angewandt werden. Der Sehtest wurde für jedes Auge separat vom Studienpersonal durchgeführt. Im Studienprotokoll wurde empfohlen, die Sehtests in einem Abstand von 3 m durchzuführen oder nach gängiger Praxis in der jeweiligen Klinik.

Die BCVA wurde als „Logarithm of the Minimum Angle of Resolution“ (logMAR) berichtet. Beim Teller-Acuity-Sehtest wurden die Messungen von Zyklen/cm in logMAR umgerechnet. Eine Ab- bzw. Zunahme der alterskorrigierten BCVA um  $\geq \pm 0,2$  logMAR im Vergleich zum Baseline-Wert wurde als klinische Verbesserung bzw. Verschlechterung gewertet. Damit die Messungen einer Patientin oder eines Patienten als Verbesserung oder Verschlechterung gewertet wurden, musste eine entsprechende Veränderung von  $\geq \pm 0,2$  logMAR in mindestens einem Auge vorliegen.

Eine Verschlechterung um 0,2 logMAR (oder ein Rückgang der Teller-Acuity-Sehschärfe um bis zu 2 Sehtafeln) galt bei der ersten Post-Baseline-Untersuchung am Ende von Zyklus 3 nicht als fortschreitende Sehbeeinträchtigung, wenn das zum gleichen Zeitpunkt beurteilte Tumorsprechen als stabil oder besser bewertet wurde. In solchen Fällen war 6 Wochen später eine erneute Sehschärfemessung erforderlich, um sicherzustellen, dass keine weitere Verschlechterung des Sehvermögens auftrat. War die erneut gemessene Sehschärfe gegenüber Baseline stabil oder verbessert, erhielt die Person weiterhin die Studienbehandlung gemäß Studienprotokoll.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung der Sehschärfemessung ist mit Unsicherheiten behaftet. Im Studienprotokoll wurden die Teller-Acuity-, HOTV- und EDTRS-Sehtafeln beispielhaft als mögliche Sehtestverfahren genannt, jedoch waren die Sehtests nicht auf diese drei Verfahren beschränkt, sodass unklar bleibt, ob auch andere Verfahren zur Messung der Sehschärfe in der Studie FIREFLY-1 angewandt wurden. Zudem enthielt das Studienprotokoll keine Testprotokolle für die Sehschärfemessungen. Es wurde zwar empfohlen, die Sehtests im Abstand von 3 m durchzuführen, aber sie konnten auch nach gängiger Praxis durchgeführt werden. Daher besteht Unsicherheit, ob die Sehtests nach einheitlichen Maßstäben über die Studie hinweg durchgeführt wurden. Kritisch anzumerken ist hier zudem, dass für die genannten Testverfahren Standardabstände festgelegt sind, und zwar 3 m für den HOTV-Sehtest, 4 m für den EDTRS-Sehtest und für den Teller-Acuity-Sehtest sollte der Abstand an das Alter des Kindes angepasst werden.

In den Auswertungen wurden keine Angaben gemacht, welche Sehtests in der Studienpopulation eingesetzt wurden, also bei wie vielen Personen jeweils die Teller-Acuity-, HOTV- oder EDTRS-Sehtafeln oder auch andere Messverfahren angewandt wurden. Entsprechend wurden auch die Ergebnisse nur gepoolt über alle Testverfahren hinweg dargestellt und nicht separat je Sehtest.

In den Baseline-Charakteristika der Population der Studie FIREFLY-1 wurde angegeben, dass 39 Patientinnen und Patienten in Studienarm 1 bzw. 29 in Studienarm 2 ein Gliom der Sehbahn aufwiesen. Wie viele Patientinnen und Patienten eine Sehbeeinträchtigung aufgrund des primären Tumors hatten, wurde in den Baseline-Charakteristika nicht berichtet. Im Studienbericht wurde angegeben, dass diejenigen Personen in die Auswertungen zur Sehschärfe eingingen, die sowohl eine Baseline-Messung als auch mindestens eine Follow-up-Messung der Sehschärfe hatten. Für Studienarm 1 waren dies 51 Personen und für Studienarm 2 traf dies auf 54 Personen zu. Ob davon

ausgegangen werden kann, dass die Anzahl der Personen mit einer Baseline- und mindestens einer Follow-up-Messung der Anzahl der Patientinnen und Patienten entsprach, die ein Gliom der Sehbahn oder eine Sehbeeinträchtigung aufgrund des Primärtumors hatten, geht aus den Beschreibungen in den Studienunterlagen nicht klar hervor. Der Anteil fehlender Werte bei den Auswertungen ist daher unklar.

#### Patientenrelevanz

Die Sehschärfe wird als patientenrelevant angesehen.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die ETDRS-Sehtafel ist ein etabliertes Instrument und wird als valide und geeignet zur Erhebung und Untersuchung der Sehschärfe angesehen. Der HOTV-Test ist ein verbreitetes Instrument zur Messung der Sehschärfe bei Kindern und wird ebenfalls als valides und geeignetes Instrument eingeschätzt. Für den Teller-Acuity-Sehtest liegen Studien zu Test-Retest-Reliabilität und Interrater-Reliabilität vor, die zeigen, dass bei entsprechend standardisierter Testdurchführung, Erfahrung und Schulung der Testdurchführenden reliable Ergebnisse erhalten werden können [9, 16, 20]. Für die Studie FIREFLY-1 liegt jedoch keine Beschreibung für eine standardisierte Testdurchführung vor. Da die Angaben zur Operationalisierung der Sehschärfemessung mittels Teller-Acuity-Sehtest nicht ausreichend sind, wird die Validität des Tests als unklar eingestuft. Es bleibt zudem unklar, inwieweit die 3 Sehtests austauschbar sind und somit eine gemeinsame Auswertung als adäquat angesehen werden kann.

#### *Responderschwellen*

Die RAPNO-Leitlinien verweisen zur Messung der funktionellen Sehschärfe auf die Kriterien der „Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis“ (REiNS) International Collaboration. Laut REiNS existiert keine validierte Definition einer klinisch signifikanten Veränderung für die Sehschärfe. Es wird jedoch eine Änderung um 0,2 logMAR oder größer als Responderschwelle empfohlen, da dies ungefähr der doppelten Variation entspricht, die zwischen unterschiedlichen Testdurchführenden und Testsessions beobachtet wird. Eine Bestätigung der klinisch signifikanten Veränderungen zu einem späteren Zeitpunkt im Studienverlauf wird empfohlen [8]. Die gewählte Responderschwelle von 0,2 logMAR erscheint plausibel.

Zusammenfassend ist die Operationalisierung des Endpunkts „Sehschärfe“ in der Studie FIREFLY-1 mit Unsicherheiten behaftet, da unklar ist, ob neben den genannten (Teller-Acuity, HOTV, ETDRS) weitere Sehtests in der Studie angewendet wurden. Mangels Angabe von Testprotokollen oder genauen Anweisungen, wie die Sehtests durchgeführt werden sollten, besteht Unsicherheit, ob die Sehtests einheitlich über alle Studienzentren hinweg durchgeführt wurden. Die Population, die in die Auswertung der Sehschärfe einging, wurde in den Studienunterlagen nicht ausreichend beschrieben, sodass nicht nachvollzogen werden kann, welche Patientinnen und Patienten in die Auswertung einfließen. Der Endpunkt wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### **2.3.3 Lebensqualität**

Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten werden patientenrelevante Lebensqualitätsendpunkte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

## 2.3.4 Sicherheit

### Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Patientin oder einem Patienten, das zeitlich mit der Anwendung der Studienintervention zusammenfällt, unabhängig davon, ob das UE als mit der Studienintervention in Zusammenhang stehend betrachtet wird oder nicht. Ein UE kann somit ein ungünstiges und unbeabsichtigtes Anzeichen (einschließlich eines auffälligen Laborbefunds), Symptom oder eine Erkrankung (neu aufgetreten oder verschlimmert) sein, welches/welche zeitlich mit der Anwendung der Studienintervention in Zusammenhang stehen. Dazu zählen:

- Klinisch bedeutsame auffällige Laborbefunde oder andere Sicherheitsbeurteilungen (z. B. Elektrokardiogramm, radiologische Untersuchungen, Messungen der Vitalparameter).
- Verschlimmerung einer chronischen oder intermittierenden Vorerkrankung, einschließlich einer Zunahme der Häufigkeit und/oder Intensität der Erkrankung.
- Neue Erkrankungen, die nach der Verabreichung der Studienintervention festgestellt oder diagnostiziert wurden, auch wenn sie möglicherweise bereits vor Beginn der Studie bestanden.
- Anzeichen, Symptome oder klinische Folgeerscheinungen einer vermuteten Arzneimittelwechselwirkung.
- Anzeichen, Symptome oder klinische Folgeerscheinungen einer vermuteten Überdosierung entweder der Studienintervention oder eines Begleitmedikaments.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei jeglicher Dosierung:

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist,
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erfordert,
- zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler führt,
- nicht unmittelbar lebensbedrohlich und nicht zwangsläufig zum Tod oder zu einem Krankenhausaufenthalt führt, aber die Patientin oder den Patienten gefährden kann oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ereignisse zu verhindern.

UE konnten vom Studienpersonal festgestellt oder von der Patientin / dem Patienten oder den Eltern/Erziehungsberechtigten berichtet werden. Eine offene und nicht suggestive mündliche Befragung der Patienten / des Patienten oder der Eltern/Erziehungsberechtigten wurde als bevorzugte Methode im Studienprotokoll beschrieben, um Informationen über das Auftreten von UE einzuholen.

Alle UE wurden ab der ersten Dosis Tovorafenib bis 30 Tage nach der letzten Dosis erfasst. 30 Tage nach der letzten Dosis Tovorafenib hatten alle Patientinnen und Patienten eine Sicherheits-Follow-up-Visite.

Bei Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Tovorafenib nach einer Therapiepause wieder aufnahmen, wurden UE ab dem Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation im Rahmen der erneuten Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der erneuten Behandlung erfasst.

SUE und sowohl schwerwiegende als auch nicht-schwerwiegende UE von besonderem Interesse (UESI) wurden auch über 30 Tage nach der letzten Studienmedikation hinaus bis zum Beginn einer neuen Antitumorthherapie erfasst.

Für Patientinnen und Patienten, die eine neue Antitumorthherapie begannen, endete die Erfassung von UE zum Zeitpunkt des Beginns der neuen Antitumorthherapie.

Die Kodierung der UE erfolgte mittels „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA; Version 23.1) nach Systemorganklasse und Preferred Term. Die Einteilung des Schweregrads basierte auf den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE; Version 5.0) des „National Cancer Institute“. Im Falle eines UE, für das keine Einteilung des Schweregrads vorlag, stufte das klinische Prüfpersonal das UE als leicht, mittelschwer, schwer, lebensbedrohlich/schwerwiegend oder tödlich ein.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts ist überwiegend nachvollziehbar. Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

#### Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

*Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie FIREFLY-1*

| <div><div>Visite</div><div>Screening-Phase</div><div>Behandlungs-phase<br/>(Zyklen 1–26;<br/>28 Tage je Zyklus)</div><div>Langzeit-<br/>Extensionsphase:<sup>1)</sup><br/>Weiterbehandlung<br/>oder Therapiepause<br/>(Zyklus 27 bis EOT)</div><div>EOT<sup>2)</sup></div><div>Sicherheits-Follow-up<br/>(30 Tage nach EOT)</div><div>Nach-beob-achtung</div></div> <div>Endpunkt</div> |                |                             |                             |   |  |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|---|--|-----------------|
| Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                | kontinuierlich              |                             |   |  |                 |
| Tumoransprechen <sup>3)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | x              | Alle 3 Zyklen<br>(± 7 Tage) | Alle 3 Zyklen<br>(± 7 Tage) | x |  | x <sup>4)</sup> |
| Unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | kontinuierlich |                             |                             |   |  | x <sup>5)</sup> |

<sup>1)</sup> Patientinnen und Patienten treten nach Erhalt von mind. 26 Behandlungszyklen in eine mind. 36-monatige Langzeit-Extensionsphase ein. Die Langzeit-Extensionsphase beginnt, nachdem die letzte in Studienarm 1 eingeschlossene Person 26 Behandlungszyklen abgeschlossen hat. Im Studienprotokoll wurde empfohlen, dass die Patientinnen und Patienten mind. 27 Behandlungszyklen abschließen, damit die radiologische Tumoruntersuchung mit dem frühestmöglichen Beginn der Therapiepause abgestimmt war.

<sup>2)</sup> Personen, die in eine Therapiepause eintreten, erhalten zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs (Beginn der Therapiepause) eine EOT-Visite. Personen, die die Behandlung mit Tovorafenib nach der Therapiepause wieder aufnehmen, erhalten eine zweite EOT-Visite zum Zeitpunkt des endgültigen Abbruchs der Behandlung mit Tovorafenib. Personen, die während der Langzeit-Extensionsphase weiterhin behandelt werden, erhalten keine EOT-Visite bis Tod, „Lost to Follow-up“, Widerruf der Einwilligung, Beginn einer neuen Antitumorthherapie oder Abbruch der Studie.

<sup>3)</sup> Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt.

<sup>4)</sup> Nur Personen, die die Behandlung aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression abgebrochen haben, erhalten weiterhin radiologische Tumoruntersuchungen. Personen, die die Studienbehandlung abgebrochen und eine neue Antitumorthherapie begonnen haben, erhalten keine weiteren radiologischen Tumoruntersuchungen.

<sup>5)</sup> Nur SUE und UESI werden über die 30 Tage des Sicherheits-Follow-up hinaus bis zum Beginn einer neuen Antitumorthherapie erhoben.

Abkürzungen: EOT: End of Treatment; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

## 2.4 Statistische Methoden

Der SAP der Studie FIREFLY-1 wurde insgesamt sieben Mal geändert. Wesentliche Änderungen waren das Hinzufügen

- der explorativen Endpunkte „Tumoransprechen“ und „Progressionsfreies Überleben“ nach RANO-LGG-Kriterien einschließlich einer Beschreibung der Analysemethodik (Version 4.0 vom 03.02.2023) sowie
- der Definition der Analysepopulationen für die Wirksamkeitsendpunkte, die nach RANO-LGG- und RAPNO-LGG-Kriterien bewertet wurden, und des explorativen Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ nach bester Gesamtansprechrate (Version 5.0 vom 05.05.2023).

Die finale Version (Version 7.0) des SAP der Studie FIREFLY-1 ist datiert auf den 01.06.2024 (nach dem 2-Jahres-Datenschnitt vom 10.05.2024).

### Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und zu Studienbeginn gemäß den RANO-HGG-Kriterien eine vom IRC festgestellte messbare Erkrankung aufwiesen.
- RAPNO-Analyse-Set: Alle eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und zu Studienbeginn gemäß den RAPNO-LGG-Kriterien eine vom IRC festgestellte messbare Erkrankung aufwiesen.
- RANO-LGG-Analyse-Set: Alle eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und zu Studienbeginn gemäß den RANO-LGG-Kriterien eine vom IRC festgestellte messbare Erkrankung aufwiesen.
- Sicherheitspopulation: Alle eingeschlossenen Personen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten.

### Datenschnitte

- Primärer Datenschnitt: 22.12.2022
- 1-Jahres-Datenschnitt: 05.06.2023
- 2-Jahres-Datenschnitt: 10.05.2024
- 3-Jahres-Datenschnitt: 06.06.2025

Keiner der durchgeführten Datenschnitte war laut Studienprotokoll präspezifiziert.

Der pU legt in seinem Dossier sowohl Daten aus dem 2-Jahres-Datenschnitt vor, der für die „European Medicines Agency“ (EMA) zulassungsrelevante Datenschnitt war und auch im JCA-Dossier des pU dargestellt wurde, als auch für den 3-Jahres-Datenschnitt. Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen für den 3-Jahres-Datenschnitt herangezogen, da diese Auswertungen der derzeit längsten Nachbeobachtungsdauer der Studie FIREFLY-1 entsprechen.

### Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Responderanalyse zum Endpunkt „Sehschärfe“ wurde im Studienprotokoll präspezifiziert. Alle in der Nutzenbewertung dargestellten Analysen wurden, wie im Studienprotokoll präspezifiziert, durchgeführt.

### Fehlende Werte und Daten-Imputation

In der Studie FIREFLY-1 wurden keine Imputationen für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte durchgeführt.

## **Einschätzung der statistischen Auswertungen**

In den Studienunterlagen wurden drei verschiedene Analyse-Sets basierend auf den RANO- bzw. RAPNO-Kriterien definiert. Bezüglich der Endpunkte im Zusammenhang mit dem Tumoransprechen erscheint das Vorgehen nachvollziehbar. Jedoch wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ausschließlich für das FAS ausgewertet, d. h. für Patientinnen und Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß RANO-HGG-Kriterien. Da darüber hinaus auch Personen mit messbarer Erkrankung gemäß RAPNO- oder RANO-LGG-Kriterien in die Studie eingeschlossen wurden, ist das ITT-Prinzip damit für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht adäquat umgesetzt.

Die definierten Analysepopulationen für die Wirksamkeitsendpunkte wurden über die Studienarme 1 und 2 der Studie FIREFLY-1 hinweg festgelegt. Jedoch wurden in Modul 4 des deutschen Dossiers zur Nutzenbewertung ebenso wie im europäischen JCA-Dossier für die Wirksamkeit lediglich Auswertungen für Studienarm 1 vorgelegt, obwohl für Studienarm 1 und 2 dieselben Wirksamkeitsendpunkte im Studienprotokoll definiert wurden.

Auswertungen zur Sicherheit liegen separat für Studienarm 1 und 2 sowie gepoolt über beide Studienarme hinweg vor.

## **2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Da es sich bei der Studie FIREFLY-1 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

## **2.6 Indirekter Vergleich**

Der pU hat für Patientinnen und Patienten der Studie FIREFLY-1 im JCA-Dossier die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Tovorafenib gegenüber der Kombinationstherapie Dabrafenib/Trametinib in einem indirekten Vergleich ohne Brückenkompator („Unanchored Indirect Comparison“) anhand einer „Matching-Adjusted Indirect Comparison“ (MAIC)-Analyse dargestellt. Dafür wurden für Tovorafenib die individuellen Patientendaten aus der Studie FIREFLY-1 und für Dabrafenib/Trametinib die aggregierten Daten aus der Studie von Bouffet et al. herangezogen. Ergebnisse wurden für die Endpunkte „Tumoransprechen“ (Gesamtansprechrate), „Progressionsfreies Überleben“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ berichtet.

MAIC-Analysen mit Verwendung aggregierter Studiendaten werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Für den indirekten Vergleich, bei dem die Adjustierung mittels Gewichtungsverfahren auf aggregierten Daten basiert, bestehen zahlreiche Unsicherheiten. Zudem konnte in der MAIC-Analyse des pU nur eine kleine Teilpopulation der Studie FIREFLY-1 berücksichtigt werden und mit den Ergebnissen zu „Tumoransprechen“ und „Progressionsfreies Überleben“ wurden keine patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte adressiert. Der indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie FIREFLY-1 (Datenschnitt: 06.06.2025)

| Studie FIREFLY-1<br>Allgemeine Angaben                          | Arm 1<br>N = 77   | Arm 2<br>N = 60   | Arme 1 + 2<br>N = 137 |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| FAS <sup>1)</sup> , n (%)                                       | 69 (89,6)         | k. A.             | k. A.                 |
| RAPNO-Analysepopulation <sup>1)</sup> , n (%)                   | 76 (98,7)         | k. A.             | k. A.                 |
| RANO-LGG-Analysepopulation <sup>1)</sup> , n (%)                | 76 (98,7)         | k. A.             | k. A.                 |
| Sicherheitspopulation, n (%)                                    | 77 (100)          | 60 (100)          | 137 (100)             |
| Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)               | 73 (94,8)         | 54 (90,0)         | 127 (92,7)            |
| Aufgrund von:                                                   |                   |                   |                       |
| UE                                                              | 8 (10,4)          | 11 (18,3)         | 19 (13,9)             |
| Krankheitsprogression                                           | 10 (13,0)         | 7 (11,7)          | 17 (12,4)             |
| Klinische Progression                                           | 1 (1,30)          | 2 (3,33)          | 3 (2,19)              |
| Entscheidung Ärztin/Arzt                                        | 2 (2,60)          | 0 (0)             | 2 (1,50)              |
| Tod                                                             | 2 (2,60)          | 1 (1,67)          | 3 (2,19)              |
| Entzug der Einverständniserklärung                              | 10 (13,7)         | 2 (3,70)          | 12 (9,45)             |
| Therapiepause                                                   | 39 (50,6)         | 31 (51,7)         | 70 (51,1)             |
| Andere <sup>2)</sup>                                            | 1 (1,30)          | 0 (0)             | 1 (0,79)              |
| Vorzeitiger Abbruch der Studie, n (%)                           | 13 (16,9)         | 11 (18,3)         | 24 (17,5)             |
| Aufgrund von:                                                   |                   |                   |                       |
| Entzug der Einverständniserklärung                              | 8 (10,4)          | 5 (8,33)          | 13 (9,49)             |
| Tod                                                             | 4 (5,19)          | 5 (8,33)          | 9 (6,57)              |
| Lost to Follow-up                                               | 0 (0)             | 1 (1,67)          | 1 (0,73)              |
| Andere                                                          | 1 (1,37)          | 0 (0)             | 1 (0,73)              |
| Therapiepause, n (%)                                            | 39 (50,6)         | 31 (51,7)         | 70 (51,1)             |
| Dauer Therapiepause in Monaten, Median (min; max) <sup>3)</sup> | 16,0 (1,38; 24,5) | 8,36 (0,62; 21,4) | 12,1 (0,62; 24,5)     |
| Erneute Behandlung mit Tovorafenib, n (%)                       | 8 (10,4)          | 5 (8,33)          | 13 (9,49)             |
| Mediane Behandlungsdauer Monate (min; max)                      | 23,7 (0,72; 42,5) | 23,7 (1,18; 36,5) | 23,7 (0,72; 42,5)     |
| Anzahl Behandlungszyklen, Median (min; max)                     | 26,0 (1; 47)      | 26,0 (2; 40)      | 26,0 (1; 47)          |
| < 26 Behandlungszyklen, n (%) <sup>4)</sup>                     | 33 (42,9)         | 27 (45,0)         | 60 (43,8)             |
| 26 Behandlungszyklen, n (%)                                     | 21 (27,3)         | 10 (16,7)         | 31 (22,6)             |
| > 26 Behandlungszyklen, n (%)                                   | 23 (29,9)         | 23 (38,3)         | 46 (33,6)             |
| Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)                 | 40,6 (1,1; 49,1)  | 34,0 (2,4; 37,3)  | 36,6 (1,1; 49,1)      |

<sup>1)</sup> Definition siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Die Person hatte eine Krankheitsprogression und benötigte eine andere Therapie.

<sup>3)</sup> In die Analyse der Dauer der Therapiepause gingen nur Personen ein, deren Therapiepause > 0 Tage dauerte. Eine Person in Studienarm 1 erhielt eine nachfolgende Antitumorthherapie vor der letzten Dosis Tovorafenib und wurde nicht in die Berechnung der Dauer der Therapiepause einbezogen; d. h. in Studienarm 1 gingen 38 Personen in die Analyse ein.

<sup>4)</sup> Eigene Berechnung: Differenz zwischen allen in den Studienarmen eingeschlossenen Personen und denjenigen, die ≥ 26 Behandlungszyklen durchliefen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; LGG: Niedriggradiges Gliom; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; RAPNO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology; UE: Unerwünschtes Ereignis.

**Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation**  
(Datenschnitt: 06.06.2025)

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>Charakterisierung der Studienpopulation</b>                                                                                           | <b>Arm 1<br/>N = 77</b>                                                | <b>Arm 2<br/>N = 60</b>                                                 | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137</b>                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <i>Alter (Jahre)</i><br>MW (SD)<br>Median (min; max)                                                                                                          | 9,17 (3,99)<br>8,00 (2,00; 21,0)                                       | 9,33 (5,31)<br>9,50 (1,00; 24,0)                                        | 9,24 (4,60)<br>9,00 (1,00; 24,0)                                         |
| <i>Altersgruppe, n (%)</i><br>6 Monate bis < 2 Jahre<br>2 Jahre bis < 6 Jahre<br>6 Jahre bis < 12 Jahre<br>12 Jahre bis < 16 Jahre<br>16 Jahre bis ≤ 25 Jahre | 0 (0)<br>14 (18,2)<br>42 (54,5)<br>15 (19,5)<br>6 (7,79)               | 3 (5,00)<br>13 (21,7)<br>24 (40,0)<br>11 (18,3)<br>9 (15,0)             | 3 (2,19)<br>27 (19,7)<br>66 (48,2)<br>26 (19,0)<br>15 (10,9)             |
| <i>Geschlecht, n (%)</i><br>männlich<br>weiblich                                                                                                              | 40 (51,9)<br>37 (48,1)                                                 | 33 (55,0)<br>27 (45,0)                                                  | 73 (53,3)<br>64 (46,7)                                                   |
| <i>Abstammung (genetisch), n (%)</i><br>schwarz oder afro-amerikanisch<br>asiatisch<br>weiß<br>andere<br>nicht berichtet                                      | 2 (2,60)<br>5 (6,49)<br>47 (61,0)<br>9 (11,7)<br>14 (18,2)             | 1 (1,67)<br>5 (8,33)<br>40 (66,7)<br>2 (3,33)<br>12 (20,0)              | 3 (2,19)<br>10 (7,30)<br>87 (63,5)<br>11 (8,03)<br>26 (19,0)             |
| <i>Primäre Tumorlokalisation, n (%)</i><br>Zerebellum<br>Zerebrale Hemisphäre<br>Tiefe Mittelstrukturen<br>Sehbahn<br>Hirnstamm<br>Andere                     | 5 (6,49)<br>5 (6,49)<br>9 (11,7)<br>39 (50,6)<br>6 (7,79)<br>13 (16,9) | 1 (1,67)<br>5 (8,33)<br>11 (18,3)<br>29 (48,3)<br>2 (3,33)<br>12 (20,0) | 6 (4,38)<br>10 (7,30)<br>20 (14,6)<br>68 (49,6)<br>8 (5,84)<br>25 (18,2) |
| <i>Histologie, n (%)</i><br>astrozytär<br>oligodendrogial<br>gemischt glial-neuronal<br>andere (Gangliogliom)                                                 | 72 (93,5)<br>0 (0)<br>4 (5,19)<br>1 (1,30)                             | 55 (91,7)<br>1 (1,67)<br>4 (6,67)<br>0 (0)                              | 127 (92,7)<br>1 (0,7)<br>8 (5,84)<br>1 (0,73)                            |
| Tumorbezogene Operation zur Behandlung der Primärerkrankung, n (%)                                                                                            | 58 (75,3)                                                              | 41 (68,3)                                                               | 99 (72,3)                                                                |
| <i>Präoperative Stadieneinteilung, n (%)</i><br>lokal begrenzte Erkrankung<br>disseminierte/metastasierte Erkrankung<br>leptomeningeale Ausbreitung           | 60 (77,9)<br>9 (11,7)<br>8 (10,4)                                      | 42 (70,0)<br>11 (18,3)<br>7 (11,7)                                      | 102 (74,5)<br>20 (14,6)<br>15 (10,9)                                     |
| <i>Art der Operation/Resektion<sup>1)</sup>, n (%)</i><br>vollständige Resektion<br>subtotale Resektion<br>nur Biopsie, kein Resektionsversuch                | 1 (1,30)<br>36 (46,8)<br>40 (51,9)                                     | 0 (0)<br>28 (46,7)<br>32 (53,3)                                         | 1 (0,73)<br>64 (46,7)<br>72 (52,6)                                       |
| <i>Summe der Produkte der senkrechten Durchmesser nach RANO-HGG gemäß IRC, mm<sup>2</sup></i><br>MW (SD)<br>Median<br>(min; max)                              | N = 69<br>1.221,3 (1.375,0)<br>729,6<br>(104,0; 6.358,0)               | N = 16<br>1.693,1 (1.916,9)<br>1.345,0<br>(110,0; 7.884,6)              | N = 85<br>1.310,1 (1.490,3)<br>741,7<br>(104,0; 7.884,6)                 |

| <b>Studie FIREFLY-1</b><br><b>Charakterisierung der Studienpopulation</b> | <b>Arm 1</b><br><b>N = 77</b> | <b>Arm 2</b><br><b>N = 60</b> | <b>Arme 1 + 2</b><br><b>N = 137</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| <i>BRAF-Veränderung, n (%)</i>                                            |                               |                               |                                     |
| BRAF-V600E-Mutation                                                       | 13 (16,9)                     | 9 (15,0)                      | 22 (16,1)                           |
| KIAA1549-BRAF-Fusion                                                      | 56 (72,7)                     | 45 (75,0)                     | 101 (73,7)                          |
| Andere <sup>2)</sup>                                                      | 8 (10,4)                      | 6 (10,0)                      | 14 (10,2)                           |
| <i>Vorangegangene Antitumorthherapie, n (%)</i>                           |                               |                               |                                     |
| Strahlentherapie                                                          | 2 (2,60)                      | 3 (5,00)                      | 5 (3,65)                            |
| Systemische Antitumorthherapie                                            | 77 (100)                      | 60 (100)                      | 137 (100)                           |
| <i>Vorangegangene zielgerichtete Therapien, n (%)</i>                     |                               |                               |                                     |
| MEK-Inhibitor                                                             | 43 (55,8)                     | 34 (56,7)                     | 77 (56,5)                           |
| BRAF-Inhibitor                                                            | 8 (10,4)                      | 7 (11,7)                      | 15 (10,9)                           |
| MEK- und BRAF-Inhibitoren                                                 | 5 (6,50)                      | 4 (6,67)                      | 9 (6,57)                            |
| MEK- und/oder BRAF-Inhibitoren                                            | 46 (59,7)                     | 37 (61,7)                     | 83 (60,6)                           |
| <i>Anzahl systemische Vorthherapie zu Studienbeginn, n (%)</i>            |                               |                               |                                     |
| 1                                                                         | 17 (22,1)                     | 14 (23,3)                     | 31 (22,6)                           |
| 2                                                                         | 21 (27,3)                     | 13 (21,7)                     | 34 (24,8)                           |
| 3                                                                         | 16 (20,8)                     | 17 (28,3)                     | 33 (24,1)                           |
| > 3                                                                       | 23 (29,9)                     | 16 (26,7)                     | 39 (28,5)                           |
| Median (min; max)                                                         | 3,0 (1; 9)                    | 3,0 (1; 10)                   | 3,0 (1; 10)                         |
| <i>Karnofsky Performance Score, n (%)</i>                                 | <b>N = 6</b>                  | <b>N = 9</b>                  | <b>N = 15</b>                       |
| 50–70                                                                     | 2 (33,3)                      | 0 (0)                         | 2 (13,3)                            |
| 80–100                                                                    | 4 (66,7)                      | 9 (100)                       | 13 (86,7)                           |
| <i>Lansky Performance Score, n (%)</i>                                    | <b>N = 71</b>                 | <b>N = 51</b>                 | <b>N = 122</b>                      |
| 50–70                                                                     | 3 (4,23)                      | 9 (17,6)                      | 12 (9,84)                           |
| 80–100                                                                    | 68 (95,8)                     | 42 (82,4)                     | 110 (90,2)                          |

<sup>1)</sup> Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

<sup>2)</sup> Umfasst 9 Personen mit einer BRAF-Duplikation (Arm 1: n = 6; Arm 2: n = 3), 3 Personen mit einer BRAF-Umlagerung (Arm 1: n = 2; Arm 2: n = 1), 1 Person mit einer RNF130-BRAF-Fusion (Arm 2) und 1 Person mit einer PID1-BRAF-Fusion (Arm 2).

Abkürzungen: HGG: Hochgradiges Gliom; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; MW: Mittelwert; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; SD: Standardabweichung.

### Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie FIREFLY-1 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### Begleitmedikation

Anhand der in der Studie FIREFLY-1 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden wurde bei 38 % der Patientinnen und Patienten in den Studienarmen 1 und 2 dokumentiert.

## Folgetherapien

Der pU legt Daten zur Art der Folgetherapien lediglich für Studienarm 1 der Studie FIREFLY-1 vor (Tabelle 9).

*Tabelle 9: Folgetherapien; Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025)*

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>Folgetherapien</b>   | <b>Arm 1<br/>N = 77</b> | <b>Arm 2<br/>N = 60</b> | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137</b> |
|----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Erhalt mindestens einer Folgetherapie, n (%) | 29 (37,7)               | 18 (30,0)               | 47 (34,3)                     |
| <i>Pharmakotherapie, n</i>                   |                         |                         |                               |
| Bevacizumab                                  | 1                       |                         |                               |
| Binimetinib                                  | 1                       |                         |                               |
| Carboplatin                                  | 2                       |                         |                               |
| Dabrafenib                                   | 2                       |                         |                               |
| Everolimus                                   | 1                       |                         |                               |
| Hydroxychloroquin                            | 1                       |                         |                               |
| Lomustin                                     | 2                       |                         |                               |
| Procarbazin                                  | 1                       | k. A.                   | k. A.                         |
| Selumetinib                                  | 1                       |                         |                               |
| Temozolomid                                  | 2                       |                         |                               |
| Thioguanin                                   | 1                       |                         |                               |
| Tovorafenib                                  | 10                      |                         |                               |
| Trametinib                                   | 4                       |                         |                               |
| Valproat                                     | 1                       |                         |                               |
| Vincristin oder Vinblastin                   | 4                       |                         |                               |
| Radiotherapie, n                             | 7                       | k. A.                   | k. A.                         |
| Chirurgischer Eingriff, n                    | 9                       | k. A.                   | k. A.                         |

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe.

## 3.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

Der pU reichte in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für das FAS aus Studienarm 1 (N = 69) ein, das nur die Patientinnen und Patienten umfasste, die eine messbare Tumorerkrankung nach RANO-HGG-Kriterien aufzeigten. Die RANO-LGG- und RAPNO-LGG-Analysepopulationen für Studienarm 1 umfassten jeweils mehr Personen (N = 76). Somit wurden Todesfälle aus den RANO-LGG- und RAPNO-LGG-Analysepopulationen sowie aus Studienarm 2 in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung nicht berichtet. Die Beschränkung der Analysen zum Gesamtüberleben auf das FAS aus Studienarm 1 wird als nicht adäquat bewertet. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie FIREFLY-1 für die Sicherheitspopulation für Studienarm 1, Studienarm 2 und beide Studienarme zusammen dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven für die Sicherheitspopulation liegen nicht vor.

*Tabelle 10: Gesamtüberleben; Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025)*

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>Gesamtüberleben</b>              | <b>Arm 1<br/>N = 77</b> | <b>Arm 2<br/>N = 60</b> | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137</b> |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Todesfälle, n (%) <sup>1)</sup>                          | 4 (5,19)                | 5 (8,33)                | 9 (6,57)                      |
| Zensurierungen, n (%)                                    |                         |                         |                               |
| Lebend                                                   | k. A.                   | k. A.                   | k. A.                         |
| Lost to Follow-up                                        |                         |                         |                               |
| Rücknahme der Einverständniserklärung                    |                         |                         |                               |
| Mediane Beobachtungszeit                                 | k. A.                   | k. A.                   | k. A.                         |
| Mediane Überlebensdauer (Monate) [95%-KI]                | k. A.                   | k. A.                   | k. A.                         |
| Gesamtüberleben zu Monat 12, KM-Schätzer (in %) [95%-KI] | k. A.                   | k. A.                   | k. A.                         |
| Gesamtüberleben zu Monat 24, KM-Schätzer (in %) [95%-KI] | k. A.                   | k. A.                   | k. A.                         |
| Gesamtüberleben zu Monat 36, KM-Schätzer (in %) [95%-KI] | k. A.                   | k. A.                   | k. A.                         |

<sup>1)</sup> Eigene Berechnung der Prozentzahlen basierend auf der ITT-Population.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier.

## 3.3 Morbidität

Analysen zu Morbiditätsendpunkten konnten aufgrund unklarer Patientenrelevanz, Unsicherheiten bei der Operationalisierung oder zu geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden (siehe Kapitel 2.3.2).

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtansprechrate“ nach RAPNO-LGG, RANO-LGG und RANO-HGG werden im Anhang berichtet.

## 3.4 Lebensqualität

Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten liegen keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Lebensqualitätsendpunkten vor.

### 3.5 Sicherheit

In Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 sind die Ergebnisse zu den UE in der Sicherheitspopulation für Studienarm 1, Studienarm 2 und beide Studienarme gepoolt dargestellt, die ab der ersten Dosis Tovorafenib bis 30 Tage nach der letzten Dosis von Tovorafenib erfasst wurden. SUE und sowohl schwerwiegende als auch nicht-schwerwiegende UESI wurden auch über die 30 Tage nach der letzten Studienmedikation hinaus bis zum Beginn einer neuen Antitumorthherapie erfasst.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

*Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025)*

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>Zusammenfassung der UE<br/>Personen mit mindestens einem ...</b> | <b>Arm 1<br/>N = 77<br/>n (%)</b> | <b>Arm 2<br/>N = 60<br/>n (%)</b> | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| UE (ergänzend dargestellt)                                                               | 77 (100)                          | 60 (100)                          | 137 (100)                               |
| schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )                                                       | 64 (83,1)                         | 49 (81,7)                         | 113 (82,5)                              |
| SUE                                                                                      | 42 (54,5)                         | 35 (58,3)                         | 77 (56,2)                               |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>1)</sup>                           | 8 (10,4)                          | 11 (18,3)                         | 19 (13,9)                               |

<sup>1)</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, UE, das mit der Fortsetzung der Studienbehandlung unvereinbar war, Entscheidung für eine Therapiepause oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

*Tabelle 12: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % der Personen oder bei  $\geq 10$  Personen und  $\geq 1$  % der Personen, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025)*

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>UE<br/>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup><br/>Preferred Term</b> | <b>Arm 1<br/>N = 77<br/>n (%)</b> | <b>Arm 2<br/>N = 60<br/>n (%)</b> | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137<br/>n (%)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>                                       | <b>74 (96,1)</b>                  | <b>59 (98,3)</b>                  | <b>133 (97,1)</b>                       |
| Änderungen der Haarfarbe                                                                    | 64 (83,1)                         | 42 (70,0)                         | 106 (77,4)                              |
| Makulo-papulöser Ausschlag                                                                  | 40 (51,9)                         | 29 (48,3)                         | 69 (50,4)                               |
| Trockene Haut                                                                               | 30 (39,0)                         | 26 (43,3)                         | 56 (40,9)                               |
| Akneiforme Dermatitis                                                                       | 24 (31,2)                         | 24 (40,0)                         | 48 (35,0)                               |
| Pruritus                                                                                    | 25 (32,5)                         | 13 (21,7)                         | 38 (27,7)                               |
| Ekzem                                                                                       | 18 (23,4)                         | 16 (26,7)                         | 34 (24,8)                               |
| Alopezie                                                                                    | 18 (23,4)                         | 11 (18,3)                         | 29 (21,2)                               |
| Erythem                                                                                     | 14 (18,2)                         | 9 (15,0)                          | 23 (16,8)                               |
| Ausschlag                                                                                   | 15 (19,5)                         | 8 (13,3)                          | 23 (16,8)                               |
| Lichtempfindlichkeitsreaktion                                                               | 8 (10,4)                          | 13 (21,7)                         | 21 (15,3)                               |
| Erythematöser Hautausschlag                                                                 | 9 (11,7)                          | 6 (10,0)                          | 15 (10,9)                               |
| Papulöser Ausschlag                                                                         | 6 (7,79)                          | 5 (8,33)                          | 11 (8,03)                               |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                              | <b>70 (90,9)</b>                  | <b>53 (88,3)</b>                  | <b>123 (89,8)</b>                       |
| Erbrechen                                                                                   | 42 (54,5)                         | 36 (60,0)                         | 78 (56,9)                               |
| Übelkeit                                                                                    | 30 (39,0)                         | 21 (35,0)                         | 51 (37,2)                               |
| Obstipation                                                                                 | 24 (31,2)                         | 26 (43,3)                         | 50 (36,5)                               |
| Diarrhoe                                                                                    | 18 (23,4)                         | 18 (30,0)                         | 36 (26,3)                               |
| Abdominalschmerz                                                                            | 18 (23,4)                         | 12 (20,0)                         | 30 (21,9)                               |
| Stomatitis                                                                                  | 8 (10,4)                          | 10 (16,7)                         | 18 (13,1)                               |
| Schmerzen Oberbauch                                                                         | 11 (14,3)                         | 5 (8,33)                          | 16 (11,7)                               |
| Cheilitis                                                                                   | 8 (10,4)                          | 4 (6,67)                          | 12 (8,76)                               |
| Lippentrockenheit                                                                           | 7 (9,09)                          | 5 (8,33)                          | 12 (8,76)                               |
| Cheilitis angularis                                                                         | 7 (9,09)                          | 4 (6,67)                          | 11 (8,03)                               |
| Gastroösophageale Refluxerkrankung                                                          | 5 (6,49)                          | 5 (8,33)                          | 10 (7,30)                               |
| <b>Untersuchungen</b>                                                                       | <b>72 (93,5)</b>                  | <b>50 (83,3)</b>                  | <b>122 (89,1)</b>                       |
| Kreatinphosphokinase im Blut erhöht                                                         | 52 (67,5)                         | 33 (55,0)                         | 85 (62,0)                               |
| Aspartat-Aminotransferase erhöht                                                            | 32 (41,6)                         | 21 (35,0)                         | 53 (38,7)                               |
| Laktatdehydrogenase im Blut erhöht                                                          | 30 (39,0)                         | 23 (38,3)                         | 53 (38,7)                               |
| Gewicht erniedrigt                                                                          | 20 (26,0)                         | 15 (25,0)                         | 35 (25,5)                               |
| Alanin-Aminotransferase erhöht                                                              | 15 (19,5)                         | 18 (30,0)                         | 33 (24,1)                               |
| Lymphozytenzahl erniedrigt                                                                  | 11 (14,3)                         | 13 (21,7)                         | 24 (17,5)                               |

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>UE<br/>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup><br/>Preferred Term</b> | <b>Arm 1<br/>N = 77<br/>n (%)</b> | <b>Arm 2<br/>N = 60<br/>n (%)</b> | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137<br/>n (%)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| Bilirubin im Blut erhöht                                                                    | 15 (19,5)                         | 5 (8,3)                           | 20 (14,6)                               |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                                                 | 10 (13,0)                         | 9 (15,0)                          | 19 (13,9)                               |
| Leukozytenzahl erniedrigt                                                                   | 9 (11,7)                          | 7 (11,7)                          | 16 (11,7)                               |
| Gewicht erhöht                                                                              | 6 (7,79)                          | 8 (13,3)                          | 14 (10,2)                               |
| Thrombozytenzahl vermindert                                                                 | 6 (7,79)                          | 5 (8,33)                          | 11 (8,03)                               |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und<br/>Beschwerden am Verabreichungsort</b>                     | <b>66 (85,7)</b>                  | <b>53 (88,3)</b>                  | <b>119 (86,9)</b>                       |
| Fatigue                                                                                     | 47 (61,0)                         | 37 (61,7)                         | 84 (61,3)                               |
| Fieber                                                                                      | 35 (45,5)                         | 30 (50,0)                         | 65 (47,4)                               |
| Gesichtsödem                                                                                | 14 (18,2)                         | 13 (21,7)                         | 27 (19,7)                               |
| Grippeähnliche Erkrankung                                                                   | 9 (11,7)                          | 5 (8,33)                          | 14 (10,2)                               |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                              | <b>67 (87,0)</b>                  | <b>51 (85,0)</b>                  | <b>118 (86,1)</b>                       |
| Infektion der oberen Atemwege                                                               | 24 (31,2)                         | 28 (46,7)                         | 52 (38,0)                               |
| Paronychie                                                                                  | 25 (32,5)                         | 17 (28,3)                         | 42 (30,7)                               |
| COVID-19                                                                                    | 24 (31,2)                         | 13 (21,7)                         | 37 (27,0)                               |
| Nasopharyngitis                                                                             | 13 (16,9)                         | 13 (21,7)                         | 26 (19,0)                               |
| Konjunktivitis                                                                              | 8 (10,4)                          | 10 (16,7)                         | 18 (13,1)                               |
| Virusinfektion                                                                              | 10 (13,0)                         | 6 (10,0)                          | 16 (11,7)                               |
| Otitis media                                                                                | 5 (6,49)                          | 9 (15,0)                          | 14 (10,2)                               |
| Grippe                                                                                      | 6 (7,79)                          | 7 (11,7)                          | 13 (9,50)                               |
| Hautinfektion                                                                               | 7 (9,09)                          | 6 (10,0)                          | 13 (9,50)                               |
| Gastroenteritis                                                                             | 6 (7,79)                          | 5 (8,33)                          | 11 (8,03)                               |
| Ausschlag pustulös                                                                          | 5 (6,49)                          | 6 (10,0)                          | 11 (8,03)                               |
| Virale Gastroenteritis                                                                      | 5 (6,49)                          | 5 (8,33)                          | 10 (7,30)                               |
| Virale Infektion der oberen Atemwege                                                        | 5 (6,49)                          | 5 (8,33)                          | 10 (7,30)                               |
| Pneumonie                                                                                   | 2 (2,60)                          | 7 (11,7)                          | 9 (6,57)                                |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und<br/>Knochenerkrankungen</b>                         | <b>61 (79,2)</b>                  | <b>46 (76,7)</b>                  | <b>107 (78,1)</b>                       |
| Wachstumsverzögerung                                                                        | 33 (42,9)                         | 28 (46,7)                         | 61 (44,5)                               |
| Schmerz in einer Extremität                                                                 | 21 (27,3)                         | 7 (11,7)                          | 28 (20,4)                               |
| Arthralgie                                                                                  | 11 (14,3)                         | 11 (18,3)                         | 22 (16,1)                               |
| Myalgie                                                                                     | 16 (20,8)                         | 6 (10,0)                          | 22 (16,1)                               |
| Muskelspasmen                                                                               | 14 (18,2)                         | 4 (6,67)                          | 18 (13,1)                               |
| Rückenschmerzen                                                                             | 8 (10,4)                          | 4 (6,67)                          | 12 (8,76)                               |
| Nackenschmerzen                                                                             | 6 (7,79)                          | 4 (6,67)                          | 10 (7,30)                               |

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>UE<br/>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup><br/>Preferred Term</b> | <b>Arm 1<br/>N = 77<br/>n (%)</b> | <b>Arm 2<br/>N = 60<br/>n (%)</b> | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137<br/>n (%)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                                                | <b>60 (77,9)</b>                  | <b>46 (76,7)</b>                  | <b>106 (77,4)</b>                       |
| Hypophosphatämie                                                                            | 33 (42,9)                         | 40 (66,7)                         | 73 (53,3)                               |
| Appetit vermindert                                                                          | 27 (35,1)                         | 15 (25,0)                         | 42 (30,7)                               |
| Hypokaliämie                                                                                | 21 (27,3)                         | 19 (31,7)                         | 40 (29,2)                               |
| Hypokalzämie                                                                                | 16 (20,8)                         | 8 (13,3)                          | 24 (17,5)                               |
| Hypoalbuminämie                                                                             | 12 (15,6)                         | 9 (15,0)                          | 21 (15,3)                               |
| Hyponatriämie                                                                               | 8 (10,4)                          | 12 (20,0)                         | 20 (14,6)                               |
| Hypernatriämie                                                                              | 9 (11,7)                          | 8 (13,3)                          | 17 (12,4)                               |
| Hyperglykämie                                                                               | 7 (9,09)                          | 7 (11,7)                          | 14 (10,2)                               |
| Hypoglykämie                                                                                | 4 (5,19)                          | 6 (10,0)                          | 10 (7,30)                               |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                       | <b>59 (76,6)</b>                  | <b>43 (71,7)</b>                  | <b>102 (74,5)</b>                       |
| Kopfschmerzen                                                                               | 44 (57,1)                         | 33 (55,0)                         | 77 (56,2)                               |
| Schwindelgefühl                                                                             | 7 (9,09)                          | 11 (18,3)                         | 18 (13,1)                               |
| Hydrozephalus                                                                               | 9 (11,7)                          | 7 (11,7)                          | 16 (11,7)                               |
| Krampfanfall                                                                                | 5 (6,49)                          | 10 (16,7)                         | 15 (10,9)                               |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                           | <b>51 (66,2)</b>                  | <b>40 (66,7)</b>                  | <b>91 (66,4)</b>                        |
| Epistaxis                                                                                   | 30 (39,0)                         | 14 (23,3)                         | 44 (32,1)                               |
| Husten                                                                                      | 17 (22,1)                         | 19 (31,7)                         | 36 (26,3)                               |
| Rhinorrhoe                                                                                  | 6 (7,79)                          | 14 (23,3)                         | 20 (14,6)                               |
| Nasenverstopfung                                                                            | 10 (13,0)                         | 8 (13,3)                          | 18 (13,1)                               |
| Schmerzen im Oropharynx                                                                     | 12 (15,6)                         | 5 (8,33)                          | 17 (12,4)                               |
| Allergische Rhinitis                                                                        | 9 (11,7)                          | 5 (8,33)                          | 14 (10,2)                               |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                         | <b>53 (68,8)</b>                  | <b>36 (60,0)</b>                  | <b>89 (65,0)</b>                        |
| Anämie                                                                                      | 50 (64,9)                         | 33 (55,0)                         | 83 (60,6)                               |
| Eosinophilie                                                                                | 8 (10,4)                          | 3 (5,00)                          | 11 (8,0)                                |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                                    | <b>36 (46,8)</b>                  | <b>30 (50,0)</b>                  | <b>66 (48,2)</b>                        |
| Periorbitalödem                                                                             | 8 (10,4)                          | 4 (6,67)                          | 12 (8,76)                               |
| Blepharitis                                                                                 | 4 (5,19)                          | 7 (11,7)                          | 11 (8,03)                               |
| Sehen verschwommen                                                                          | 7 (9,09)                          | 3 (5,00)                          | 10 (7,30)                               |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                   | <b>26 (33,8)</b>                  | <b>25 (41,7)</b>                  | <b>51 (37,2)</b>                        |
| Kontusion                                                                                   | 6 (7,79)                          | 5 (8,33)                          | 11 (8,03)                               |
| Arthropodenbiss                                                                             | 3 (3,90)                          | 6 (10,0)                          | 9 (6,57)                                |

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>UE<br/>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup><br/>Preferred Term</b>    | <b>Arm 1<br/>N = 77<br/>n (%)</b> | <b>Arm 2<br/>N = 60<br/>n (%)</b> | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                                             | <b>21 (27,3)</b>                  | <b>22 (36,7)</b>                  | <b>43 (31,4)</b>                        |
| Schlaflosigkeit                                                                                | 8 (10,4)                          | 4 (6,67)                          | 12 (8,76)                               |
| Angst                                                                                          | 6 (7,79)                          | 5 (8,33)                          | 11 (8,03)                               |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                                                        | <b>20 (26,0)</b>                  | <b>19 (31,7)</b>                  | <b>39 (28,5)</b>                        |
| Perikarderguss                                                                                 | 9 (11,7)                          | 8 (13,3)                          | 17 (12,4)                               |
| Sinustachykardie                                                                               | 2 (2,60)                          | 6 (10,0)                          | 8 (5,84)                                |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> | <b>13 (16,9)</b>                  | <b>19 (31,7)</b>                  | <b>32 (23,4)</b>                        |
| Tumorblutung                                                                                   | 8 (10,4)                          | 9 (15,0)                          | 17 (12,4)                               |
| Melanozytischer Nävus                                                                          | 3 (3,90)                          | 7 (11,7)                          | 10 (7,30)                               |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                                       | <b>19 (24,7)</b>                  | <b>12 (20,0)</b>                  | <b>31 (22,6)</b>                        |
| Flush                                                                                          | 10 (13,0)                         | 4 (6,67)                          | 14 (10,2)                               |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                                                | <b>16 (20,8)</b>                  | <b>7 (11,7)</b>                   | <b>23 (16,8)</b>                        |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                                                  | <b>8 (10,4)</b>                   | <b>10 (16,7)</b>                  | <b>18 (13,1)</b>                        |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                                                    | <b>11 (14,3)</b>                  | <b>6 (10,0)</b>                   | <b>17 (12,4)</b>                        |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>                                   | <b>8 (10,4)</b>                   | <b>7 (11,7)</b>                   | <b>15 (10,9)</b>                        |

<sup>1)</sup> Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 23.1.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 13: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5$  % der Personen oder bei  $\geq 10$  Personen und  $\geq 1$  % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025)*

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)<br/>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup><br/>Preferred Term</b> | <b>Arm 1<br/>N = 77<br/>n (%)</b> | <b>Arm 2<br/>N = 60<br/>n (%)</b> | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137<br/>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                                                       | <b>21 (27,3)</b>                  | <b>27 (45,0)</b>                  | <b>48 (35,0)</b>                        |
| Pneumonie                                                                                                                            | 1 (1,30)                          | 5 (8,33)                          | 6 (4,38)                                |
| Sepsis                                                                                                                               | 4 (5,19)                          | 2 (3,33)                          | 6 (4,38)                                |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                                                      | <b>24 (31,2)</b>                  | <b>24 (40,0)</b>                  | <b>48 (35,0)</b>                        |
| Wachstumsverzögerung                                                                                                                 | 24 (31,2)                         | 22 (36,7)                         | 46 (33,6)                               |
| <b>Untersuchungen</b>                                                                                                                | <b>17 (22,1)</b>                  | <b>18 (30,0)</b>                  | <b>35 (25,5)</b>                        |
| Kreatinphosphokinase im Blut erhöht                                                                                                  | 9 (11,7)                          | 7 (11,7)                          | 16 (11,7)                               |
| Alanin-Aminotransferase erhöht                                                                                                       | 3 (3,90)                          | 5 (8,33)                          | 8 (5,84)                                |
| Neutrophilenzahl erniedrigt                                                                                                          | 2 (2,60)                          | 4 (6,67)                          | 6 (4,38)                                |
| Gewicht erhöht                                                                                                                       | 2 (2,60)                          | 3 (5,00)                          | 5 (3,65)                                |

| <b>Studie FIREFLY-1</b><br><b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b><br><b>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup></b><br><i>Preferred Term</i> | <b>Arm 1</b><br><b>N = 77</b><br><i>n (%)</i> | <b>Arm 2</b><br><b>N = 60</b><br><i>n (%)</i> | <b>Arme 1 + 2</b><br><b>N = 137</b><br><i>n (%)</i> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                                                                                  | <b>13 (16,9)</b>                              | <b>13 (21,7)</b>                              | <b>26 (19,0)</b>                                    |
| Hydrozephalus                                                                                                                                          | 8 (10,4)                                      | 6 (10,0)                                      | 14 (10,2)                                           |
| Krampfanfall                                                                                                                                           | 2 (2,60)                                      | 5 (8,33)                                      | 7 (5,11)                                            |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                                                                                    | <b>11 (14,3)</b>                              | <b>13 (21,7)</b>                              | <b>24 (17,5)</b>                                    |
| Anämie                                                                                                                                                 | 9 (11,7)                                      | 11 (18,3)                                     | 20 (14,6)                                           |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                                                                                                           | <b>13 (16,9)</b>                              | <b>9 (15,0)</b>                               | <b>22 (16,1)</b>                                    |
| Hypokaliämie                                                                                                                                           | 6 (7,79)                                      | 2 (3,33)                                      | 8 (5,84)                                            |
| Hypernatriämie                                                                                                                                         | 1 (1,30)                                      | 4 (6,67)                                      | 5 (3,65)                                            |
| Hyponatriämie                                                                                                                                          | 1 (1,30)                                      | 3 (5,00)                                      | 4 (2,92)                                            |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>                                                                                                  | <b>13 (16,9)</b>                              | <b>8 (13,3)</b>                               | <b>21 (15,3)</b>                                    |
| Makulo-papulöser Ausschlag                                                                                                                             | 8 (10,4)                                      | 3 (5,00)                                      | 11 (8,03)                                           |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                                                                                         | <b>11 (14,3)</b>                              | <b>8 (13,3)</b>                               | <b>19 (13,9)</b>                                    |
| Erbrechen                                                                                                                                              | 6 (7,79)                                      | 3 (5,00)                                      | 9 (6,57)                                            |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                                                                    | <b>12 (15,6)</b>                              | <b>7 (11,7)</b>                               | <b>19 (13,9)</b>                                    |
| Fieber                                                                                                                                                 | 5 (6,49)                                      | 4 (6,67)                                      | 9 (6,57)                                            |
| Fatigue                                                                                                                                                | 3 (3,90)                                      | 3 (5,00)                                      | 6 (4,38)                                            |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                                                      | <b>4 (5,19)</b>                               | <b>5 (8,33)</b>                               | <b>9 (6,57)</b>                                     |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                                                                              | <b>4 (5,19)</b>                               | <b>4 (6,67)</b>                               | <b>8 (5,84)</b>                                     |
| Funktionsstörung eines Shunts                                                                                                                          | 3 (3,90)                                      | 3 (5,00)                                      | 6 (4,38)                                            |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                                                                                                               | <b>1 (1,30)</b>                               | <b>5 (8,33)</b>                               | <b>6 (4,38)</b>                                     |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>                                                         | <b>2 (2,60)</b>                               | <b>3 (5,00)</b>                               | <b>5 (3,65)</b>                                     |
| <b>Endokrine Erkrankungen</b>                                                                                                                          | <b>0 (0)</b>                                  | <b>3 (5,00)</b>                               | <b>3 (2,19)</b>                                     |

<sup>1)</sup> Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 23.1.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 14: SUE, die bei  $\geq 5$  % der Personen oder bei  $\geq 10$  Personen und  $\geq 1$  % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie FIREFLY-1, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 06.06.2025)*

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>SUE<br/>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup><br/>Preferred Term</b>   | <b>Arm 1<br/>N = 77<br/>n (%)</b> | <b>Arm 2<br/>N = 60<br/>n (%)</b> | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                 | <b>23 (29,9)</b>                  | <b>23 (38,3)</b>                  | <b>46 (33,6)</b>                        |
| Pneumonie                                                                                      | 1 (1,30)                          | 5 (8,33)                          | 6 (4,38)                                |
| Sepsis                                                                                         | 4 (5,19)                          | 2 (3,33)                          | 6 (4,38)                                |
| Virusinfektion                                                                                 | 4 (5,19)                          | 2 (3,33)                          | 6 (4,38)                                |
| Zellulitis                                                                                     | 0 (0)                             | 3 (5,00)                          | 3 (2,19)                                |
| Shuntinfektion                                                                                 | 0 (0)                             | 3 (5,00)                          | 3 (2,19)                                |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                          | <b>13 (16,9)</b>                  | <b>13 (21,7)</b>                  | <b>26 (19,0)</b>                        |
| Hydrozephalus                                                                                  | 6 (7,80)                          | 5 (8,33)                          | 11 (8,03)                               |
| Kopfschmerzen                                                                                  | 5 (6,49)                          | 3 (5,00)                          | 8 (5,84)                                |
| Krampfanfall                                                                                   | 2 (2,60)                          | 6 (10,0)                          | 8 (5,84)                                |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                            | <b>11 (14,3)</b>                  | <b>11 (18,3)</b>                  | <b>22 (16,1)</b>                        |
| Fieber                                                                                         | 7 (9,09)                          | 8 (13,3)                          | 15 (10,9)                               |
| Hypothermie                                                                                    | 0(0)                              | 3 (5,00)                          | 3 (2,19)                                |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                                 | <b>8 (10,4)</b>                   | <b>8 (13,3)</b>                   | <b>16 (11,7)</b>                        |
| Erbrechen                                                                                      | 5 (6,49)                          | 4 (6,67)                          | 9 (6,57)                                |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                                                   | <b>6 (7,80)</b>                   | <b>8 (13,3)</b>                   | <b>14 (10,2)</b>                        |
| Hypernatriämie                                                                                 | 1 (1,30)                          | 4 (6,67)                          | 5 (3,65)                                |
| Hyponatriämie                                                                                  | 2 (2,60)                          | 3 (5,00)                          | 5 (3,65)                                |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                | <b>8 (10,4)</b>                   | <b>2 (3,33)</b>                   | <b>10 (7,30)</b>                        |
| Wachstumsverzögerung                                                                           | 7 (9,09)                          | 2 (3,33)                          | 9 (6,57)                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                            | <b>3 (3,90)</b>                   | <b>5 (8,33)</b>                   | <b>8 (5,84)</b>                         |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> | <b>4 (5,19)</b>                   | <b>4 (6,67)</b>                   | <b>8 (5,84)</b>                         |
| Tumorblutung                                                                                   | 3 (3,90)                          | 3 (5,00)                          | 6 (4,38)                                |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                      | <b>3 (3,90)</b>                   | <b>4 (6,67)</b>                   | <b>7 (5,11)</b>                         |
| Funktionsstörung eines Shunts                                                                  | 2 (2,60)                          | 3 (5,00)                          | 5 (3,65)                                |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                              | <b>1 (1,30)</b>                   | <b>3 (5,00)</b>                   | <b>4 (2,92)</b>                         |

<sup>1)</sup> Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 23.1.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden vom pU sowohl das deutsche Dossier zur Nutzenbewertung als auch das europäische JCA-Dossier vorgelegt. Im deutschen Dossier zur Nutzenbewertung verweist der pU auf Auswertungen, die bereits im europäischen JCA-Dossier vorgelegt wurden. Zusätzlich zu den 2-Jahresdaten, die der pU im JCA-Dossier darstellte, reichte er für das deutsche Dossier einen weiteren 3-Jahres-Datenschnitt ein.

Da der JCA-Report zu Tovorafenib (JCA-MP-2024-06) zu Beginn des deutschen Nutzenbewertungsverfahrens noch nicht veröffentlicht war, konnte dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden (siehe Kapitel 2.1).

### 4.1 Design und Methodik der Studie

#### Studiendesign

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotale Studie FIREFLY-1, eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tovorafenib bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (6 Monate bis 25 Jahre) mit rezidiviertem oder progredientem pädiatrischem niedriggradigem Gliom oder fortgeschrittenen soliden Tumoren. Die Studie FIREFLY-1 umfasste 3 nicht-vergleichende Studienarme, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung Studienarm 1 (pivotaler Studienarm) und Studienarm 2 (Expansionskohorte) herangezogen wurden; aufgrund des abweichenden Anwendungsgebiets war Studienarm 3 (solide Tumore) nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung. Studienarm 2 wurde im Zuge einer Änderung des Studienprotokolls (Version 3.0 von Oktober 2021) als Expansionskohorte eingeführt, um nach Abschluss der Patientenrekrutierung für Studienarm 1 weiteren Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Tovorafenib vor Markteinführung zu ermöglichen.

Die zulassungsrelevanten Studienarme 1 und 2 der Studie FIREFLY-1 wurden in 32 Studienzentren in Australien, Dänemark, Deutschland, Israel, Kanada, den Niederlanden, der Schweiz, Singapur, Südkorea, den USA und im Vereinigten Königreich durchgeführt. Studienteilnehmende wurden innerhalb von 28 Tagen vor dem ersten Behandlungszyklus gescreent und durchliefen bei Einschluss in die Studie 26 Behandlungszyklen (entspricht rund 2 Jahren). Nach Abschluss der 26 Behandlungszyklen konnte die Behandlung mit Tovorafenib entweder weiter fortgeführt oder eine Therapiepause („Drug Holiday“) eingelegt werden. Für Personen in der Therapiepause bestand die Möglichkeit der Wiederaufnahme der Behandlung mit Tovorafenib, wenn eine klinische oder radiologische Krankheitsprogression festgestellt wurde. In den Studienarmen 1 und 2 der Studie FIREFLY-1 legten 70 Patientinnen und Patienten (51,1 %) eine Therapiepause ein; von diesen wurden 13 Patientinnen und Patienten erneut mit Tovorafenib behandelt (siehe Tabelle 7).

Für die Studie FIREFLY-1 wurde zudem eine 36-monatige Langzeit-Extensionsphase definiert, die begann, nachdem die letzte in Studienarm 1 eingeschlossene Person 26 Behandlungszyklen durchlaufen hatte. Während der Langzeit-Extensionsphase wurden weiterhin das Tumorsprechen alle drei Zyklen erhoben und die Sicherheitsendpunkte kontinuierlich (siehe Tabelle 6). Nach Abschluss der Langzeit-Extensionsphase wurden die Patientinnen und Patienten nur noch bezüglich Sicherheit (SUE und UESI), Überlebensstatus und Beginn einer neuen Antitumorthherapie nachverfolgt. Die Nachbeobachtungsphase endete mit dem Entzug der Einwilligungserklärung, „Lost to Follow-up“, Tod oder Studienende. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung laufend mit voraussichtlichem Ende im Jahr 2027.

Der primäre Endpunkt der Studie FIREFLY-1 war für Arm 1 „Gesamtansprechrate“ nach RANO-HGG-Kriterien gemäß IRC-Bewertung. Für Arm 2 waren die Sicherheit und Verträglichkeit von Tovorafenib der primäre Endpunkt und „Gesamtansprechrate“ nach RANO-HGG-Kriterien wurde als sekundärer Endpunkt definiert.

Obwohl für beide Studienarme der Studie FIREFLY-1 identische Wirksamkeitsendpunkte definiert wurden, legte der pU sowohl im europäischen JCA-Dossier als auch in Modul 4 des deutschen Dossiers zur Nutzenbewertung für die Wirksamkeit größtenteils lediglich Auswertungen für Studienarm 1 vor.

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurden 3 unterschiedliche Analysepopulation basierend auf den RANO- bzw. RAPNO-Kriterien definiert. Das FAS umfasste dabei alle Patientinnen und Patienten, die eine nach RANO-HGG-Kriterien messbare Tumorerkrankung aufwiesen (N = 69), was den Einschlusskriterien der Studie FIREFLY-1 entsprach. Die RAPNO-LGG- und RANO-LGG-Analysepopulationen umfassten jeweils mehr Patientinnen und Patienten (N = 76), die eine messbare Tumorerkrankung nach RAPNO-LGG- bzw. RANO-LGG-Kriterien hatten. Die Unterschiede in der Anzahl der eingeschlossenen Personen mit RANO-HGG-, RAPNO-LGG- und RANO-LGG-messbaren Tumorerkrankungen liegen darin begründet, dass die Patientinnen und Patienten basierend auf der radiologischen Bewertung der Studienärzte eingeschlossen wurden, aber das IRC im Nachhinein bei weniger Personen eine Tumorerkrankung nach RANO-HGG-Kriterien feststellen konnte [7]. Endpunkte in Zusammenhang mit dem Tumorsprechen wurden für Studienarm 1 in der jeweiligen Analysepopulation nach RANO-HGG, RAPNO-LGG und RANO-LGG ausgewertet. Für Studienarm 2 wurden keine Ergebnisse berichtet. Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden lediglich für das FAS von Studienarm 1 vorgelegt. Für die RAPNO-LGG- bzw. RANO-LGG-Analysepopulationen wurde das „Gesamtüberleben“ nicht ausgewertet. Ebenso liegen keine Auswertungen für Studienarm 2 für das „Gesamtüberleben“ vor. Sicherheitsendpunkte wurden in der Sicherheitspopulation ausgewertet und sowohl separat als auch gepoolt für die Studienarme 1 und 2 dargestellt.

In den Studienunterlagen zur Studie FIREFLY-1 konnten keine Angaben hinsichtlich der Präspezifizierung von Datenschnitten identifiziert werden. Im europäischen JCA-Dossier stellte der pU Ergebnisse aus dem 2-Jahres-Datenschnitt vom 10.05.2024 dar. Im deutschen Dossier zur Nutzenbewertung wurden zudem Auswertungen des 3-Jahres-Datenschnitts vom 06.06.2025 eingereicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde aufgrund der längeren Nachbeobachtungsdauer der 3-Jahres-Datenschnitt herangezogen.

## **Studienpopulation**

Eingeschlossen wurden in die Studienarme 1 und 2 der Studie FIREFLY-1 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 6 Monaten bis 25 Jahren mit rezidiertem oder progredientem pLGG. Die Einschlusskriterien für die Studienarme 1 und 2 unterschieden sich leicht in Bezug auf die Kriterien einer BRAF-Veränderung: In den pivotalen Studienarm 1 wurden Patientinnen und Patienten mit pLGG und aktivierender BRAF-Veränderung (u. a. BRAF-V600-Mutationen oder KIAA1549:BRAF-Fusionen) eingeschlossen und in Studienarm 2 (Expansionskohorte) wurden Patientinnen und Patienten mit pLGG und aktivierender oder vermutlich aktivierender RAF-Veränderung (z. B. BRAF- oder CRAF/RAF1-Fusionen) eingeschlossen. Diese Unterschiede in den Einschlusskriterien resultierten jedoch nicht in nennenswerten Unterschieden der Baseline-Charakteristika zwischen den beiden Studienarmen in Bezug auf die BRAF-Veränderungen. Des Weiteren mussten geeignete Patientinnen und Patienten u. a. mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben, einen dokumentierten radiologischen Krankheitsprogress aufweisen, eine messbare Tumorerkrankung nach RANO-HGG-Kriterien und einen Karnofsky (bei Personen ab 16 Jahren) oder Lansky (bei Personen unter 16 Jahren) Performance Status von mindestens 50

aufweisen. Insgesamt wurden 147 Personen für die Studie FIREFLY-1 gescreent und 137 eingeschlossen (Studienarm 1: N = 77; Studienarm 2: N = 60).

Zu Baseline betrug das mediane Alter in den beiden Studienarmen 9 Jahre, wobei die jüngste eingeschlossene Person 1 Jahr und die älteste Person 24 Jahre alt waren. 3 Personen (2,2 %) waren jünger als 2 Jahre und 15 Personen (10,9 %) älter als 16 Jahre. Knapp die Hälfte der teilnehmenden Personen (46,7 %) war weiblich und knapp zwei Drittel (63,5 %) weißer/kauasischer Abstammung. Die Hälfte aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte ein Gliom der Sehbahn (49,6 %) und fast alle Patientinnen und Patienten (92,7 %) hatten einen Tumor astrozytärer Histologie. Nur bei einer Person wurde eine vollständige Tumoresektion vor Studieneinschluss erreicht, wohingegen bei 46,7 % eine subtotale Resektion und bei 52,6 % der Patientinnen und Patienten nur eine Biopsie durchgeführt werden konnte. Der Großteil der Gliome wies eine KIAA1549-BRAF-Fusion auf (73,7 %) und bei 16,1 % lag eine BRAF-V600E-Mutation vor. Die meisten Patientinnen und Patienten hatten einen Karnofsky bzw. Lansky Performance Status zwischen 80 und 100 (86,7 bzw. 90,2 %). Im Median hatten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten drei systemische Vortherapien vor Studienbeginn erhalten, wobei jeweils rund ein Viertel eine (22,6 %), zwei (24,8 %), drei (24,1 %) oder mehr als drei (28,5 %) vorangegangene systemische Therapien erhalten hatten.

### **Studienmedikation**

Die vorgesehene Dosierung von Tovorafenib betrug in der Studie FIREFLY-1 420 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal pro Woche (zu Tag 1, 8, 15 und 22 eines Behandlungszyklus). Die maximale Dosis sollte unabhängig von der Körperoberfläche 600 mg nicht überschreiten. Bei inakzeptabler Toxizität konnte die Dosis reduziert oder Tovorafenib zeitweise abgesetzt werden. Die Dosierungen der Intervention lagen in der Studie FIREFLY-1 zwischen 290 und 476 mg/m<sup>2</sup>. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Tovorafenib 380 mg/m<sup>2</sup> [15].

Tovorafenib wurde angewendet, bis eine Krankheitsprogression auftrat oder ein UE, das mit der Fortsetzung der Studienbehandlung unvereinbar war, oder wenn eine Therapiepause eingelegt wurde, die Einwilligungserklärung zurückgenommen wurde oder die Person verstarb. Eine geplante Therapiepause konnte nach Abschluss von 26 Behandlungszyklen eingelegt werden.

Alle 137 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis Tovorafenib. Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Studienarmen jeweils 23,7 Monate. Insgesamt brachen 127 Patientinnen und Patienten (92,7 %) die Einnahme der Studienmedikation ab. Bei 19 Personen (13,9 %) wurde die Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen und bei 17 Personen (12,4 %) aufgrund einer Krankheitsprogression. 3 Personen (2,2 %) brachen die Therapie aufgrund einer klinischen Progression ab. Die Hälfte der Personen (51,1 %) brach die Behandlung mit Tovorafenib aufgrund einer Therapiepause ab. Von den 70 Patientinnen und Patienten, die nach 26 Behandlungszyklen die Therapie pausierten, erhielten 13 Patientinnen und Patienten eine erneute Behandlung mit Tovorafenib. Insgesamt erhielten 47 Patientinnen und Patienten (34,3 %) eine nachfolgende Antitumorthherapie (einschließlich erneuter Behandlung mit Tovorafenib).

### **Indirekter Vergleich**

Im europäischen JCA-Dossier legte der pU einen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator („Unanchored Indirect Comparison“) anhand einer MAIC-Analyse von Tovorafenib gegenüber der Kombinationstherapie Dabrafenib/Trametinib vor. Aufgrund der in Kapitel 2.6 genannten Limitationen wurde der indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

## 4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

### Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Tovorafenib wird laut Fachinformation angewendet als Monotherapie für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedriggradigem malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind. Tovorafenib ist ab einem Alter von 6 Monaten zugelassen, jedoch bestehen bezüglich der jüngsten Altersgruppe < 2 Jahre Unsicherheiten, da in der Studie FIREFLY-1 nur 3 Patientinnen und Patienten ≤ 2 Jahre eingeschlossen wurden und die jüngste eingeschlossene Person 11 Monate alt war [7].

Die empfohlene Dosis von Tovorafenib beträgt gemäß Fachinformation 380 mg/m<sup>2</sup> einmal pro Woche auf Basis der Körperoberfläche, wobei die maximale Dosis unabhängig von der Körperoberfläche 600 mg beträgt [15]. In der Studie FIREFLY-1 sollte eine Dosierung von 420 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und maximal 600 mg angewendet werden. Tatsächlich lagen die Dosierungen in der Studie zwischen 290 und 476 mg/m<sup>2</sup> [15]. Laut European Public Assessment Report (EPAR) der EMA wurde die empfohlene Dosierung von 380 mg/m<sup>2</sup> basierend auf einer Post-hoc-Modellierung aus den Daten der Studie FIREFLY-1 festgelegt [7]. Inwieweit sich die Unterschiede zwischen der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und der Dosierung in der Studie FIREFLY-1 auf die externe Validität der Studienergebnisse auswirkt, ist unklar.

Tovorafenib kann als orale schnell freisetzende Tablette oder als Suspension zum Einnehmen verabreicht werden. Vor der Einnahme von Tovorafenib muss eine BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation des Glioms nachgewiesen worden sein. Die Therapie mit Tovorafenib sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis kein klinischer Nutzen mehr vorhanden ist oder eine nicht tolerierbare Toxizität auftritt fortgeführt werden. [15]

Für Tovorafenib liegt eine Zulassung unter besonderen Bedingungen („Conditional Marketing Authorization“) seitens der EMA vor. Diese wurde aufgrund der Limitationen des einarmigen Designs der Studie FIREFLY-1, der geringen Stichprobengröße, begrenzter pharmakokinetischer Daten bei Patientinnen und Patienten jünger als 2 Jahre und Unsicherheiten bzgl. der Langzeit-Sicherheit von Tovorafenib erteilt. Als Zulassungsaufgabe wurde von der EMA das Vorlegen umfassender Daten aus der derzeit laufenden randomisierten kontrollierten Studie FIREFLY-2 festgelegt. [7]

### Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Der Großteil der Teilnehmenden der Studie FIREFLY-1 stammte aus Nordamerika (43,8 %), Europa (27,7 %) und Australien (19,0 %). Aus Deutschland wurden insgesamt 9 Patientinnen und Patienten (6,6 %) eingeschlossen. Die Startdosis von Tovorafenib war in der Studie FIREFLY-1 mit 420 mg/m<sup>2</sup> höher als die gemäß Fachinformation empfohlenen 380 mg/m<sup>2</sup>. In der Studie FIREFLY-1 erhielten die Patientinnen und Patienten bei einer Spanne von 290 bis 476 mg/m<sup>2</sup> rund 25 % geringere bzw. höhere Dosierungen als die laut Fachinformation empfohlenen 380 mg/m<sup>2</sup>. Da nur die Minimal- bzw. Maximalwerte der Dosierungen vorliegen, kann nicht beurteilt werden, wie viele Patientinnen und Patienten eine derartige Abweichung der Dosierung hatten. Inwiefern sich die Unterschiede in der Dosierung zwischen der Studie und der empfohlenen Dosis in der Fachinformation auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auswirkt, kann nicht abschließend beurteilt werden. Abgesehen von den Unterschieden in der Dosierung werden keine zusätzlichen Einschränkungen für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gesehen.

### **4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit**

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Größere Unsicherheiten ergeben sich aus der unvollständigen Berichterstattung der Studienergebnisse zur Wirksamkeit.

### **4.4 Mortalität**

Bis zum 3-Jahres-Datenschnitt der Studie FIREFLY-1 waren insgesamt 9 Patientinnen und Patienten (6,57 %) in den Studienarmen 1 und 2 verstorben. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ legte der pU in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung lediglich Daten für das FAS aus Studienarm 1 der Studie FIREFLY-1 vor. Das FAS umfasste 69 Patientinnen und Patienten, die eine messbare Tumorerkrankung nach RANO-HGG-Kriterien aufwiesen, während insgesamt 77 Personen in Studienarm 1 eingeschlossen wurden (Sicherheitspopulation). Für Studienarm 2, in den 60 Personen eingeschlossen waren, wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht berichtet, obwohl dieser als sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll der Studie FIREFLY-1 festgelegt wurde. Die Beschränkung der Analysen zum Gesamtüberleben auf das FAS aus Studienarm 1 wird als nicht adäquat bewertet. Unter dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ berichtete der pU in Modul 4 des Dossiers 3 Todesfälle zum 3-Jahres-Datenschnitt, wohingegen unter „Sicherheit“ 5 Todesfälle berichtet wurden. Dies ist mit den unterschiedlichen Analysepopulationen zu erklären, da in die Sicherheitspopulation auch die Patientinnen und Patienten aus Studienarm 2 eingeflossen sind. Insgesamt traten jedoch laut Studienbericht der Studie FIREFLY-1 zum 3-Jahres-Datenschnitt 9 Todesfälle auf (Studienarm 1: N = 4; Studienarm 2: N = 5). Es bleibt unklar, weshalb die Angaben zur Mortalität zwischen Modul 4 des Dossiers und dem Studienbericht divergieren bzw. nicht alle in der Studie FIREFLY-1 aufgetretenen Todesfälle in Modul 4 unter dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ berichtet werden.

Eine Interpretation und Bewertung der Mortalität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Tovorafenib auf die Mortalität kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

### **4.5 Morbidität**

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu den Endpunkten „Tumoransprechen“, „Progressionsfreies Überleben“, „Langfristige Tumorkontrolle nach Behandlungsende“, „Sehschärfe“ und zu den patientenberichteten Endpunkten anhand der Instrumente „PROMIS CSF7a“ (kognitive Funktion), „PROMIS Pediatric Profile-49“ (Fatigue), „PROMIS Parent-Proxy-49“ (Fatigue) und „PedsQL Cancer“ vor. Die Bewertung der Eignung der Endpunkte zur Darstellung in der Nutzenbewertung ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Ergebnisse zu Morbiditätsempunkten wurden aufgrund unklarer Patientenrelevanz (Tumoransprechen, Progressionsfreies Überleben), Unsicherheiten bei der Operationalisierung (Sehschärfe) und geringer Rücklaufquoten (PROMIS-Fragebögen und PedsQL Cancer) nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse zum primären Endpunkt „Gesamtansprechrate“ nach RANO-HGG-Kriterien werden im Anhang berichtet. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet die RAPNO-LGG- und RANO-LGG-Kriterien als die adäquateren Kriterien zur Bestimmung des Tumoransprechens betrachtet werden, werden die Gesamtansprechraten nach RAPNO-LGG- und RANO-LGG-Kriterien ebenfalls im Anhang berichtet.

Laut Studienprotokoll der Studie FIREFLY-1 sollte zudem als explorativer Endpunkt die Veränderung der motorischen Funktion bei Patientinnen und Patienten, die zu Baseline motorische Dysfunktionen aufwiesen, mittels der „Vineland Adaptive Behavior Scale“ (VABS) erhoben werden (ausschließlich in US-Studienzentren). Neben der Sehschärfe (bei Gliomen der Sehbahn) und epileptischen Anfällen ist die motorische Funktion ein wesentlicher Parameter zur Erhebung der

neurologischen Funktion bei Patientinnen und Patienten mit pLGG [8]. Die VABS wird auch von Fangusaro et al (2020) im Zuge der RAPNO-LGG-Kriterien als relevantes Instrument zur Messung der motorischen Funktion genannt [8]. Weder im deutschen Dossier noch im europäischen JCA-Dossier des pU wurde der Endpunkt dargestellt und auch im Studienbericht finden sich keine Angaben zu den Erhebungen und Auswertungen der VABS.

## 4.6 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU Daten für das patientenberichtete Instrument „PedsQL Core“ gepoolt für die Studienarme 1 und 2 der Studie FIREFLY-1 vor. Aufgrund geringer Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse nicht berücksichtigt. Zudem war bei den Auswertungen für verschiedene PedsQL-definierte Altersgruppen unklar, wie groß die Ausgangspopulation je Altersgruppe war, da für die Baseline-Charakteristika andere Altersgruppen gebildet wurden und keine Angaben zur zugrundeliegenden ITT-Population je PedsQL-Altersgruppe vorgelegt wurden.

## 4.7 Sicherheit

Die Erfassung der UE erfolgte ab der ersten Dosis Tovorafenib und endete 30 Tage nach der letzten Dosis oder mit Beginn einer neuen Antitumorthherapie. Bei Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Tovorafenib nach einer Therapiepause wieder aufnahmen, wurden UE ab dem Tag der ersten Verabreichung bis 30 Tage nach der letzten Dosis Tovorafenib im Rahmen der erneuten Behandlung erfasst. UE konnten sowohl vom Studienpersonal als auch von der Patientin / dem Patienten oder den Eltern/Erziehungsberechtigten festgestellt bzw. berichtet werden. Die Erfassung der UE in der Studie FIREFLY-1 wird als valide erachtet. Da der pU keine Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen vorlegte, ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Daten zur medianen Beobachtungsdauer für die Sicherheit wurden nicht vorgelegt.

Bei allen in die Studienarme 1 und 2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie FIREFLY-1 trat bis zum 3-Jahres-Datenschnitt mindestens ein UE auf. Mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) wurde bei 82,5 % und mindestens ein SUE wurde bei 56,2 % der Patientinnen und Patienten erfasst. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden bei 13,9 % der Patientinnen und Patienten dokumentiert.

Die häufigsten UE nach Systemorganklasse waren „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (97,1 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (89,8 %) und „Untersuchungen“ (89,1 %).

Die EMA schätzte das Sicherheitsprofil von Tovorafenib als handhabbar ein. Es wurde jedoch eingeräumt, dass die Beurteilung der Sicherheit von Tovorafenib erheblich durch die begrenzte Stichprobengröße, die heterogene Studienpopulation und das Fehlen eines Kontrollarms sowie von Langzeit-Sicherheitsdaten beeinträchtigt wurde, weshalb lediglich eine bedingte Marktzulassung erteilt wurde. Weitere Sicherheitsdaten sollen in der vergleichenden Studie FIREFLY-2 erhoben werden.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann die Sicherheit von Tovorafenib nicht abschließend beurteilt werden.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tovorafenib (Ojemda®) ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten mit pädiatrischem niedriggradigem malignem Gliom mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind. Die Nutzenbewertung von Tovorafenib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie FIREFLY-1, eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tovorafenib bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (6 Monate bis 25 Jahre) mit rezidiviertem oder progredientem pädiatrischem niedriggradigem Gliom oder fortgeschrittenen soliden Tumoren. Die Studie FIREFLY-1 umfasste 3 nicht-vergleichende Studienarme, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich Arm 1 (pivotaler Arm) und Arm 2 (Expansionskohorte), nicht jedoch Arm 3 (solide Tumore) relevant waren.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 15: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie FIREFLY-1*

| Studie FIREFLY-1<br>Darstellung der Ergebnisse   | Tovorafenib                         |                 |                       |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------------|
|                                                  | Arm 1<br>N = 77                     | Arm 2<br>N = 60 | Arme 1 + 2<br>N = 137 |
| <b>Mortalität</b>                                | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |                 |                       |
| Todesfälle <sup>1)</sup>                         | 4 (5,19)                            | 5 (8,33)        | 9 (6,57)              |
| <b>Sicherheit<sup>2)</sup></b>                   | <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> |                 |                       |
| Schweres UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )               | 64 (83,1)                           | 49 (81,7)       | 113 (82,5)            |
| SUE                                              | 42 (54,5)                           | 35 (58,3)       | 77 (56,2)             |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 8 (10,4)                            | 11 (18,3)       | 19 (13,9)             |

<sup>1)</sup> Die Fallzahlen beziehen sich auf die ITT-Population, welche der Sicherheitspopulation entspricht. Prozentzahlen wurden basierend auf der ITT-Population berechnet.

<sup>2)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Systemorganklassen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.  
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **Bouffet E, Hansford JR, Garre ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, et al.** Dabrafenib plus Trametinib in pediatric glioma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2023;389(12):1108-1120. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2303815>.
2. **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. <https://dx.doi.org/10.2217/cns-2018-0007>.
3. **Day One Biopharmaceuticals.** 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; (2020-003657-30), DAY101-001/PNOC026, 3-year clinical study report [unveröffentlicht]. 06.06.2025.
4. **Day One Biopharmaceuticals.** 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; (2020-003657-30), DAY101-001/PNOC026; 2 year clinical study report [unveröffentlicht]. 06.01.2025.
5. **Day One Biopharmaceuticals.** 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; (2020-003657-30), DAY101-001/PNOC026; study protocol [unveröffentlicht]. 07.05.2024.
6. **Day One Biopharmaceuticals.** 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; (2020-003657-30)DAY101-001/PNOC026, statistical analysis plan, vers. 7.0 [unveröffentlicht]. 01.06.2024.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Ojemda: European public assessment report EMEA/H/C/006140/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2026. [Zugriff: 20.05.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ojemda-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ojemda-epar-public-assessment-report_en.pdf).
8. **Fangusaro J, Witt O, Hernaiz Driever P, Bag AK, de Blank P, Kadom N, et al.** Response assessment in paediatric low-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. Lancet Oncol 2020;21(6):e305-e316. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30064-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30064-4).
9. **Getz LM, Dobson V, Luna B, Mash C.** Interobserver reliability of the Teller Acuity Card procedure in pediatric patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996;37(1):180-187
10. **Ipsen Pharma.** Dossier of the Joint Clinical Assessment (JCA) of a Medicinal Product (MP); appendix A.2, Tovorafenib (Ojemda), code: JCA-MP-2024-06, vers. 1.0 [online]. 2026. [Zugriff: 30.06.2026]. URL: [https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-tovorafenib-ojemda\\_en](https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-tovorafenib-ojemda_en).
11. **Ipsen Pharma.** Dossier of the Joint Clinical Assessment (JCA) of a Medicinal Product (MP); appendix D.4.5, Tovorafenib (Ojemda), code: JCA-MP-2024-06, vers. 1.0 [online]. 2026. [Zugriff: 30.06.2026]. URL: [https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-tovorafenib-ojemda\\_en](https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-tovorafenib-ojemda_en).

12. **Ipsen Pharma.** Dossier of the Joint Clinical Assessment (JCA) of a Medicinal Product (MP); Tovorafenib (Ojemda), Code: JCA-MP-2024-06, vers. 1.0 [online]. 2026. [Zugriff: 30.06.2026]. URL: [https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-tovorafenib-ojemda\\_en](https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-tovorafenib-ojemda_en).
13. **Ipsen Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A, Anhang 4-G: Tovorafenib (Ojemda), ergänzende Daten zur Studie FIREFLY-1 [unveröffentlicht]. 13.05.2026.
14. **Ipsen Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Tovorafenib (Ojemda), 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; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 13.05.2026.
15. **Ipsen Pharma.** Ojemda 100 mg Filmtabletten [online]. Stand: 4.2026. Frankfurt/Main: 2026. [Zugriff: 20.05.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025758/ojemda-100-mg-filmtabletten>.
16. **Mash C, Dobson V, Carpenter N.** Interobserver agreement for measurement of grating acuity and interocular acuity differences with the teller acuity card procedure. Vision Res 1995;35(2):303-312. [https://dx.doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)00113-z](https://dx.doi.org/10.1016/0042-6989(94)00113-z).
17. **Mueller S, Fangusaro J, Thomas AO, Jacques TS, Bandopadhyay P, de Blank P, et al.** Consensus framework for conducting phase I/II clinical trials for children, adolescents, and young adults with pediatric low-grade glioma: guidelines established by the International Pediatric Low-Grade Glioma Coalition Clinical Trial Working Group. Neuro Oncol 2024;26(3):407-416. <https://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noad227>.
18. **Peng J, Zhou H, Tang O, Chang K, Wang P, Zeng X, et al.** Evaluation of RAPNO criteria in medulloblastoma and other leptomeningeal seeding tumors using MRI and clinical data. Neuro Oncol 2020;22(10):1536-1544. <https://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noaa072>.
19. **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;4:100169. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejcped.2024.100169>.
20. **Teller DY, McDonald MA, Preston K, Sebris SL, Dobson V.** Assessment of visual acuity in infants and children: the acuity card procedure. Dev Med Child Neurol 1986;28(6):779-789. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1986.tb03932.x>.
21. **Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ.** Response assessment in neuro-oncology clinical trials. J Clin Oncol 2017;35(21):2439-2449. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.72.7511>.
22. **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):1963-1972. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>.

## Anhang

### **RANO-HGG-, RANO-LGG- und RAPNO-LGG-Kriterien**

Die RANO-HGG-Kriterien wurden zur Tumorbewertung von HGG bei Erwachsenen entwickelt [22]. Die Bildgebung erfolgt bei HGG kontrastmittelverstärkt T1-gewichtet, qualitative Veränderungen bei nicht kontrastmittelanreichernden Läsionen werden T2-gewichtet und anhand von „Fluid-Attenuated Inversion Recovery“ (FLAIR)-Bildsequenzen beurteilt. Im Gegensatz zu HGG wachsen LGG langsamer und unterscheiden sich in der Bildgebung von den HGG, indem sie nur eine minimale oder gar keine Kontrastmittelanreicherung sowie unspezifische, T2/FLAIR-hyperintense Läsionen mit oft unscharfen Rändern aufweisen [2]. Die Entwicklung der RANO-LGG-Kriterien trägt den Unterschieden zwischen HGG und LGG Rechnung, und stützt sich zur Bestimmung des Tumorsprechens und -fortschreitens auf die prozentuale Veränderung des T2/FLAIR-Signals und nicht wie bei den RANO-HGG-Kriterien auf die Kontrastmittelanreicherung. Sowohl die RANO-HGG- als auch die RANO-LGG-Kriterien berücksichtigen bei der Bestimmung des Tumorsprechens den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten und die Einnahme von Kortikosteroiden. Für die Beurteilung des klinischen Zustands empfehlen die RANO-HGG-Kriterien die Kriterien der „Neurologic Assessment in Neuro-Oncology“ (NANO), wohingegen der Karnofsky Performance Status als weniger geeignet betrachtet wird. Die RANO-LGG-Kriterien verweisen darauf, dass die neurokognitive Funktion, die Lebensqualität und insbesondere die Kontrolle von Krampfanfällen eine zunehmende Bedeutung bei der Bewertung des klinischen Zustands einnehmen. Da das Tumorsprechen bei LGG im Allgemeinen relativ gering ist, gibt es bei den RANO-LGG-Kriterien neben CR (Verschwinden aller Läsionen) und PR ( $\geq 50\%$  Reduktion) ein Kriterium für ein MR (25 bis 50 % Reduktion). Insgesamt ist mit den RANO-LGG-Kriterien ein CR seltener festzustellen, da es anhand von T2/FLAIR schwieriger ist, den Tumor von Veränderungen, die durch eine vorangegangene Bestrahlung oder Operation hervorgerufen wurden, von Demyelinisierung, ischämischen Schäden oder anderen Begleiterkrankungen zu unterscheiden [21].

Pädiatrische LGG weisen unterschiedliche klinische und biologische Merkmale im Vergleich zu LGG bei Erwachsenen auf. Dementsprechend hat die RAPNO-Gruppe unter Fangusaro et al. (2020) internationale standardisierte Empfehlungen für die bildgebende Tumorbewertung bei pLGG formuliert [8]. Demnach soll eine T2-gewichtete oder T2/FLAIR-Bildgebung angewandt werden, um das Tumorsprechen zu bewerten. Außerdem wird in den RAPNO-LGG-Kriterien empfohlen, zusätzlich eine Bildgebung nach Gabe von Kontrastmitteln (T1-gewichtet) durchzuführen. Eine Bildgebung ohne jegliche Kontrastmittelgabe kann in der Nachsorge bei Tumoren gemacht werden, die keinerlei Kontrastmittelanreicherung aufzeigten. Ebenso wie bei den RANO-LGG-Kriterien empfiehlt die RAPNO-Gruppe den klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten und in bestimmten Szenarien auch den funktionellen Status in das Tumorsprechen miteinzubeziehen. Im Vergleich zu den RANO-LGG-Kriterien, enthalten die RAPNO-LGG-Kriterien zusätzlich ein „Major Response“-Kriterium, wofür eine mindestens 75%ige Reduktion des Tumors festgestellt werden muss. Die Kriterien für CR, PR und MR entsprechen denen der RANO-LGG-Kriterien [8].

### Tumoransprechen (Gesamtansprechrate)

Tabelle 16 stellt die Ergebnisse zum primären Endpunkt „Gesamtansprechrate“ nach RANO-HGG gemäß IRC-Bewertung dar. Da die RANO-LGG- und insbesondere die RAPNO-LGG-Kriterien im vorliegenden Anwendungsgebiet als geeignetere Kriterien zur Bewertung des Tumoransprechens betrachtet werden, werden Ergebnisse für diese Analysepopulationen (IRC-Bewertung) ebenfalls dargestellt. Daten für Studienarm 2 bzw. gepoolte Daten für die Studienarme 1 und 2 wurden vom pU nicht vorgelegt.

*Tabelle 16: Gesamtansprechrate; Studie FIREFLY-1, RAPNO-LGG-, RANO-LGG- und RANO-HGG-Analysepopulationen (Datenschnitt: 06.06.2025)*

| <b>Studie FIREFLY-1<br/>Gesamtansprechrate</b>       | <b>Arm 1<br/>N = 77<br/>n (%)</b> | <b>Arm 2<br/>N = 60<br/>n (%)</b> | <b>Arme 1 + 2<br/>N = 137<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| RAPNO-LGG-Analysepopulation<br>Personen mit Ereignis | 76 (98,7)<br>40 (52,6)            | k. A.                             | k. A.                                   |
| RANO-LGG-Analysepopulation<br>Personen mit Ereignis  | 76 (98,7)<br>41 (54,0)            | k. A.                             | k. A.                                   |
| RANO-HGG-Analysepopulation<br>Personen mit Ereignis  | 69 (89,6)<br>49 (71,0)            | k. A.                             | k. A.                                   |

Abkürzungen: HGG: Hochgradiges Gliom; k. A.: keine Angabe; LGG: Niedriggradiges Gliom; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; RAPNO: Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology.