

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Tovorafenib
Malignes Gliom, niedrig-gradig mit BRAF-
Fusion oder -Umlagerung oder BRAF-V600-
Mutation, nach mind. 1 Vortherapie, ≥ 6
Monate, orphan drug**

Berlin, den 04. September 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1, Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo): Tovorafenib (Malignes Gliom, niedrig-gradig mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder BRAF-V600-Mutation, nach mind. 1 Vortherapie, ≥ 6 Monate, orphan drug) zur

G-BA Nutzenbewertung

Tovorafenib

Version 1.0, Datum der Veröffentlichung: 17. August 2026

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9845/2026-08-17_Nutzenbewertung-G-BA_Tovorafenib_D-1319.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2026-05-15-D-1319

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1342/>

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
Spezifische Aspekte.....	4
Fragestellung der Nutzenbewertung.....	4
Eingeschlossene Daten	5
OS	5
Morbidität.....	6
Sicherheit.....	6
ORR und PFS.....	6
Ausmaß des Zusatznutzens	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis.....	9

Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die Gruppe der pädiatrischen niedriggradigen Gliome (pediatric low-grade glioma (pLLG)) ist eine heterogene Gruppe von Tumoren des zentralen Nervensystems [ZNS] (1). Die Prognose ist im Allgemeinen günstig und die Patientinnen und Patienten haben ein 10- bis 20-Jahresgesamtüberleben (Overall Survival [OS]) von 80–90% (2, 3). Daher spielen bei diesen Patientinnen und Patienten andere Endpunkte eine Rolle, wie das progressionfreie Überleben (progression-free survival [PFS]) oder die Gesamtansprechrate (objective response rate [ORR]).

Die meisten dieser Tumore weisen aktivierende Mutationen des RAS/MAPK-Signalwegs auf, inklusive BRAF-Fusionen und die Punktmutation BRAF-V600E, welche gute Ziele für Präzisionstherapien bieten (1, 4).

Arzneimittel

Tovorafenib ist ein selektiver, in das ZNS eindringender, niedermolekularer Typ-II-RAF-Kinase-Inhibitor der mutierten BRAF-V600E-, Wildtyp-BRAF- und Wildtyp-CRAF-Kinasen, einschließlich von RAF-Monomeren und -Dimeren sowie der BRAF-Fusion, und supprimiert die Aktivierung des MAPK-Signalwegs (5). Somit hat Tovorafenib eine breitere Aktivität bei aktivierenden RAS/MAPK-Mutationen als bereits verfügbare RAF-Inhibitoren (wie Dabrafenib) oder MEK-Inhibitoren (wie Trametinib) und zusätzlich werden die unter Dabrafenib beobachteten paradoxen Aktivierungen von BRAF vermieden (6).

Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung

Tovorafenib ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab sechs Monaten mit pLLG mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind.

Das vorliegende Verfahren der frühen Nutzenbewertung bewertet Tovorafenib in dieser Indikation. Tovorafenib wurde zudem im Rahmen des neuen EU-HTA-Verfahrens evaluiert. Somit sind zusätzlich ein europäisches Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) sowie ein Joint-Clinical-Assessment(JCA)-Report der Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTA CG) der Europäischen Kommission verfügbar (7, 8).

Bei Tovorafenib handelt es sich um ein Orphan Drug. Aus diesem Grund findet die Bewertung durch den G-BA auf Basis der Zulassungsstudien, ohne Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Gleichzeitig erfolgt keine Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, da dieser bei Orphan Drugs als belegt gilt. Es erfolgt lediglich eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens (sog. „Orphan-Privileg“).

Eingeschlossene Daten

Der JCA-Report zu Tovorafenib war zu Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens am 15. Mai 2026 noch nicht veröffentlicht und wurde daher entsprechend § 7 Absatz 1 Nr. 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für die vorliegende Nutzenbewertung vom G-BA nicht berücksichtigt [G-BANutzenbewertung, S. 7].

Eingeschlossen wurden Daten der zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, nicht randomisierten, nicht vergleichenden, offenen Phase-II-Studie mit mehreren Studiengruppen zur Untersuchung und Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tovorafenib bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (sechs Monate bis 25 Jahre) mit rezidiertem oder progredientem pLGG oder fortgeschrittenen soliden Tumoren (Studie FIREFLY-1) (6, 9–11).

Die Studie FIREFLY-1 hat drei Studiengruppen:

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

Studiengruppe 3 entspricht nicht dem Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung und wurde daher vom G-BA nicht berücksichtigt.

Es wurden insgesamt 137 Patientinnen und Patienten mit einem medianen Alter von neun Jahren in die Studiengruppen 1 (N = 77) und 2 (N = 60) eingeschlossen. Tovorafenib wird einmal wöchentlich als Dauermedikation oral gegeben, bis zum Progress, bis Eintreten inakzeptabler Toxizität, bis Entscheidung für eine Therapiepause, bis Rücknahme des Einverständnisses oder bis zum Tod.

Primärer Endpunkt der pivotalen Studiengruppe 1 war die ORR, für Studiengruppe 2 die Sicherheit. Der pU hat für die vorliegende Nutzenbewertung einen Datenschnitt mit 3-Jahres-Daten vorgelegt. Die Beurteilung der ORR erfolgte in der Studie nach drei unterschiedlichen Kriterienkatalogen: RANO LGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma), RANO HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma) und RAPNO LGG (Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma). In dieser Stellungnahme werden nur die Evaluationen nach der pädiatrischen Klassifikation RAPNO berücksichtigt (12), da sie die relevantesten sind (13) und auch in der Publikation der Daten des 3-Jahres-Datenschnittes Anwendung finden (9).

OS

Es gab zum letzten Datenschnitt vom 06. Juni 2025 insgesamt neun Todesfälle in der Studie (6,57 %).

Allerdings hat der pU in seinem Dossier nur die Todesfälle aus Studiengruppe 1 als Todesfälle gemeldet. Der G-BA kommt aufgrund eigener Berechnungen auf die neun erwähnten Todesfälle und kritisiert das Vorgehen des pU [G-BA Nutzenbewertung, S. 32, 44]. Die AkdÄ teilt die Kritik des G-BA an diesem Vorgehen des pU. Es sollten alle Todesfälle mit genauen Angaben im Dossier enthalten sein.

Morbidität

Die erhobenen Daten zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität konnten nicht einbezogen werden, u. a. wegen einer Rücklaufquote unter 70 % bereits bei Baseline [G-BA Nutzenbewertung, S. I.14, 22, 44–45]. Dies stellt einen schweren Mangel dar. Daten zu Patient-Reported Outcomes und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind in der pädiatrischen Onkologie, und insbesondere bei Entitäten wie pLGG, von erheblichem Nutzen für die Bewertung.

Sicherheit

Es wurden keine Daten zur medianen Beobachtungsdauer für die Sicherheit vorgelegt [G-BA Nutzenbewertung, S. 45], was die Interpretation der Sicherheitsdaten erheblich erschwert, zumal nur Ereignisse bis 30 Tage nach der letzten Dosis Tovorafenib berücksichtigt wurden, was die Einschätzung von Spätfolgen von Tovorafenib (z. B. Wachstumsstörungen) erschwert.

Insgesamt hatten 100 % der Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse (UE). Weiterhin hatten 82,5 % schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), 56,2 % schwerwiegende UE und bei 13,9 % führten UE zum Abbruch der Therapie. Die häufigsten UE nach Systemorganklasse waren „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (97,1 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (89,8 %) und „Untersuchungen“ (89,1 %). Eine Wachstumsverzögerung wurde bei 44,5 % der Patientinnen und Patienten festgestellt.

Diese Daten zeigen eine relevante Toxizität von Tovorafenib.

ORR und PFS

Es werden ebenfalls die vom G-BA nicht eingeschlossenen Endpunkte ORR und PFS dargestellt.

Der pU berichtet im Dossier Modul 4A lediglich die Daten zu Studiengruppe 1, aber ohne Aufteilen nach Grad des Ansprechens. Wieso die im EU-Dossier des pU enthaltenen Daten zu Studiengruppe 2 nicht auch im Dossier Modul 4A des pU dargestellt werden, ist unklar.

Keine Patientin oder Patient zeigte ein komplettes Ansprechen in Studiengruppe 1 (9).

Insgesamt zeigten 39 % ein Teilansprechen, 13 % ein geringes Ansprechen und 29 % eine stabile Erkrankung (9).

Das mediane PFS lag bei 16,6 Monaten in der Studiengruppe 1 (9).

Die 2-Jahres-Daten aus dem EU-Dossier des pU (Tabelle 68, S. 184) (8)) zeigen für Studiengruppe 2 auch kein komplettes Ansprechen. Insgesamt zeigten 37,5 % ein Teilansprechen, 15,6 % ein geringes Ansprechen und 29,7 % eine stabile Erkrankung.

Das mediane PFS lag bei 16,59 Monaten in der Studiengruppe 2 im 2-Jahres-Datenschnitt (EU-Dossier pU, Tabelle 69, S. 189) (8).

Der pU beansprucht in seinem Dossier einen „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patient*innen mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung mindestens beträchtlich“. Dies ist zurückzuweisen, da keinerlei Daten zur Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit BRAF-Fusion oder -Umlagerung gezeigt werden, sondern nur getrennt zur Gesamtpopulation der Studiengruppe 1 im Dossier Modul 4A und zur Gesamtpopulation der Studiengruppe 2 im EU-Dossier des pU.

Ausmaß des Zusatznutzens

Auf Grund des Krankheitsverlaufes eignet sich das PFS als primärer Endpunkt, im Gegensatz zu OS. Das PFS ist hier somit ein patientenrelevanter Endpunkt. Hintergrund ist bei den pLGG der langsame Progress, der eben nicht regelhaft zum Tode führt, sondern Langzeitüberleben ermöglicht. Dadurch bekommt nicht nur die krankheitsbedingte aber eben auch die therapiebedingte Mortalität eine wesentliche Bedeutung (Operation, Strahlentherapie und systemische Chemotherapie mit mehreren Linien), jeweils mit sich potenzierenden Nebenwirkungen bis zur Stagnation des natürlichen Krankheitsverlaufes (2). Verlängert eine neue Medikation die Zeit bis zur erneuten Therapie kann das in dieser besonderen Situation (progressionslose chronische Tumorerkrankung am Ende der Jugend) u. U. weniger Therapielinien bedeuten – und somit weniger Langzeitfolgen. Die ORR ist allerdings kein patientenrelevanter Endpunkt, da es keine Korrelation zwischen Tumorgröße und PFS in der pädiatrischen Onkologie gibt (13).

Da es bisher jedoch keine vergleichenden Daten für Tovorafenib in der vorliegenden Indikation gibt, kann aus Sicht der AkdÄ kein Zusatznutzen beansprucht werden. Der Zusatznutzen wird alleinig aufgrund des Orphan-Privilegs konstatiert.

Die laufende Phase-III-Studie LOGGIC/FIREFLY-2 vergleicht Tovorafenib mit klassischer Chemotherapie (eins von drei Therapieschemata mit entweder einer Kombination aus Vincristin + Carboplatin oder Vinblastin-Monotherapie) und nicht mit anderen Kinaseinhibitoren, was allerdings auch die derzeitige Standardtherapie darstellt (14).

Der im JCA-Report (7) inkludierte indirekte Vergleich zeigte wie Tovorafenib gegenüber der Kombination Dabrafenib + Trametinib abschneiden könnte, allerdings wurde dieser nicht in die G-BA Nutzenbewertung aufgenommen. Abgesehen von den spezifischen methodologischen Limitationen dieses indirekten Vergleichs waren die Patientinnen und Patienten der Vergleichsstudie therapienaiv und es handelte sich nur um Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600E-Mutationen (15), welche in der Studie FIREFLY-1 lediglich ca. 16 % der Population in Studienarm 1 und 2 ausmachten. Des Weiteren wurden im indirekten Vergleich Daten zu neun Patientinnen und Patienten aus Studienarm 2 nicht eingeschlossen, sondern nur die Daten aus Studienarm 1 (JCA-Report, S. 82, (7)), was auch von den Assessoren kritisiert wurde. Insgesamt ist fraglich, ob Tovorafenib einen Zusatznutzen gegenüber der Kombination Dabrafenib + Trametinib in dieser Patientensubgruppe hat.

Bei den in der G-BA Nutzenbewertung wiederholt kritisch gewerteten systemischen Kortikosteroidgaben (38 % der Patienten und Patientinnen [G-BA Nutzenbewertung, S. I.30]), die eine

Auswertung beeinflussen sollen, muss entgegnet werden, dass es sich hier um kurzfristige Gaben als Supportivum, nicht aber als Dauertherapie, handeln müsste. Eine begleitende systemische Glukokortikoidtherapie kommt grundsätzlich als Einflussfaktor auf das lineare Wachstum in Betracht (16). Aufgrund der in diesem Anwendungsgebiet zu erwartenden überwiegend kurzzeitigen bzw. intermittierenden Anwendung, des begrenzten Anteils exponierter Patientinnen und Patienten sowie der Häufigkeit, des Ausmaßes, der Expositionsabhängigkeit und der Reversibilität der unter Tovorafenib beobachteten Wachstumshemmung (10) erscheint ein relevanter Beitrag der Glukokortikoidtherapie zum beobachteten Effekt jedoch wenig wahrscheinlich.

Die nur einmal wöchentliche, orale Gabe von Tovorafenib könnte einen Vorteil gegenüber anderen Therapien darstellen, jedoch kann dies nicht verifiziert werden, da die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht repräsentativ waren wegen einer Rücklaufquote unter 70 % bereits bei Baseline [G-BA Nutzenbewertung, S. 14, 22] und keine Kontrollgruppe zur Verfügung steht.

Insgesamt wird der Bewertung des G-BA zugestimmt. Aus Sicht der AkdÄ besteht für Tovorafenib in der vorliegenden Indikation qua Gesetz ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Die eingereichten Daten rechtfertigen keinen Zusatznutzen.

Zuletzt muss jedoch nochmals die Berichterstattung zu den Todesfällen in der Studie scharf kritisiert werden. Es sind neun Kinder und Jugendliche während der Studie in den Therapiegruppen 1 + 2 gestorben. Für fünf dieser Todesfälle ist eruierbar, dass es sich um Grad 5 Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) handelt, laut Publikation wohl nicht in Zusammenhang mit Tovorafenib (9). Allerdings sind im Dossier Modul 4A, Tabelle 4-51, S. 119, fünf Todesfälle als UE CTCAE Grad 5 klassifiziert, was Todesfällen durch UE entspricht. Zu vier Todesfällen lassen sich keine Daten eruieren. Es wird gefordert, dass der pU ausführliche Daten zu allen Todesfällen in der Studie FIREFLY-1 innerhalb kurzer Frist nachliefert. [Dossier pU, Modul 4A, S. 119, Tab. 4-51].

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Tovorafenib bei Patientinnen und Patienten ab sechs Monaten mit pLGG mit einer BRAF-Fusion oder -Umlagerung oder einer BRAF-V600-Mutation, die nach ein oder mehreren systemischen Therapien progredient sind, qua Gesetz ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**. Die eingereichten Daten rechtfertigen keinen Zusatznutzen.

Literaturverzeichnis

1. Ryall S, Tabori U, Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1):30. doi: 10.1186/s40478-020-00902-z.
2. Goebel A-M, Gnekow AK, Kandels D, Witt O, Schmidt R, Hernáiz Driever P. Natural history of pediatric low-grade glioma disease - first multi-state model analysis. *J Cancer* 2019; 10(25):6314–26. doi: 10.7150/jca.33463.
3. 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. doi: 10.1016/j.ejcped.2024.100169.
4. Kotch C, Perreault S, Power P, Adams DJ, Aldape K, Avery RA et al. Tempered optimism: advances in the precision medicine era for pediatric low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2026. doi: 10.1093/neuonc/noag111.
5. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation „Ojemda 100 mg Filmtabletten“; April 2026.
6. Kilburn LB, Khuong-Quang D-A, Hansford JR, Landi D, van der Lugt J, Leary SES et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. *Nat Med* 2024; 30(1):207–17. doi: 10.1038/s41591-023-02668-y.
7. European Commission - HTA CG. Joint Clinical Assessment Report - Tovorafenib: Version 1.0. Brüssel; 19.5.2026. Verfügbar unter: https://health.ec.europa.eu/document/download/395c2ba0-849a-4f3b-9251-aa2495b3efd7_en?filename=hta_jca_mp_202406_tovorafenib_report_en.pdf.
8. Ipsen Pharma GmbH. Dossier of the Joint Clinical Assessment (JCA) of a Medicinal Product (MP): Tovorafenib (Ojemda®); Code: JCA-MP-2024-06, Version 1; veröffentlicht am 9.6.2026. Verfügbar unter: https://health.ec.europa.eu/document/c669f922-983d-47d1-85a5-389473001e39_en.
9. Kline C, Landi D, Khuong-Quang D-A, Nysom K, Kilburn LB, Waanders AJ et al. Clinical stability after tovorafenib treatment in patients with relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: Updated results from the phase 2 FIREFLY-1 trial. *Neuro-Oncology Pediatric* 2026. doi: 10.1093/neuped/wuag022.
10. Kline C, Wright KD, Chi SN, Landi DB, van der Lugt J, Leary SES et al. Growth recovery in patients with BRAF-altered pediatric low-grade glioma following treatment with tovorafenib. *Neuro-Oncology Pediatrics* 2026. doi: 10.1093/neuped/wuag021.
11. Nysom K, Kilburn LB, Leary SES, Landi DB, Vos-Kerkhof E de, Perreault S et al. Radiographic and visual response to the type II RAF inhibitor tovorafenib in children with relapsed/refractory optic pathway glioma in the FIREFLY-1 trial. *Neuro Oncol* 2025; 27(5):1341–55. doi: 10.1093/neuonc/noae274.
12. Fangusaro J, Witt O, Hernáiz Driever P, Bag AK, Blank P de, 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. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30064-4.
13. Warren KE, Poussaint TY, Vezina G, Hargrave D, Packer RJ, Goldman S et al. Challenges with defining response to antitumor agents in pediatric neuro-oncology: a report from the response assessment in pediatric neuro-oncology (RAPNO) working group. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(9):1397–401. doi: 10.1002/pbc.24562.
14. van Tilburg CM, Kilburn LB, Perreault S, Schmidt R, Azizi AA, Cruz-Martínez O et al. LOGGIC/FIREFLY-2: a phase 3, randomized trial of tovorafenib vs. chemotherapy in pediatric and young adult patients with newly diagnosed low-grade glioma harboring an activating RAF alteration. *BMC Cancer* 2024; 24(1):147. doi: 10.1186/s12885-024-11820-x.
15. Bouffet E, Hansford JR, Garrè 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):1108–20. doi: 10.1056/NEJMoa2303815.
16. Ma J, Siminoski K, Alos N, Halton J, Ho J, Cummings EA et al. Impact of vertebral fractures and glucocorticoid exposure on height deficits in children during treatment of leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(2):213–22. doi: 10.1210/jc.2018-01083