

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Vorasidenib (Astrozytom oder Oligodendrogliom, Grad 2,
IDH1-R132- oder IDH2-R172-Mutation, nach chirurgischer
Intervention, ≥ 12 Jahre ≥ 40 kg)

Vom 7. Mai 2026

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vorasidenib (Voranigo) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	14
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vorasidenib am 15. November 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 10. November 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Vorasidenib zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Februar 2026 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G25-32) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vorasidenib nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vorasidenib (Voranigo) gemäß Fachinformation

Voranigo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Mai 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg mit überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132- oder IDH2-R172-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und nicht unmittelbar eine Strahlen- oder Chemotherapie benötigen

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vorasidenib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vorasidenib im Anwendungsgebiet „Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen“ wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der Zulassungsstudie INDIGO (AG881-C-004) vorgelegt.

Bei der Studie INDIGO handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie in der Vorasidenib mit Placebo verglichen wird. Teilnahmeberechtigt waren Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 40 kg, die ein Astrozytom oder Oligodendrogliom vom Grad 2 gemäß den WHO-Kriterien von 2016 mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation hatten. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten mindestens einen chirurgischen Eingriff wegen eines Glioms, einschließlich Biopsie, Teilresektion oder vollständiger Resektion, als einzige Behandlung erhalten haben und durften nach Ansicht des Prüfarztes keinen unmittelbaren Bedarf für eine sofortige Chemo- oder Strahlentherapie haben sowie keine Hochrisiko-Merkmale aufweisen. Die Studienteilnehmenden mussten eine mittels MRT messbare, nicht kontrastmittelanreichernde Tumorerkrankung haben, die durch ein unabhängiges Reviewkomitee bestätigt wurde. Es wurden insgesamt 331 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, davon eine Patientin beziehungsweise ein Patient von unter 18 Jahren.

Es wurden 168 Patientinnen und Patienten dem Interventionsarm und 163 Patientinnen und Patienten dem Kontroll-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert zugeteilt. Die jugendliche Patientin beziehungsweise der jugendliche Patient wurde dabei dem Kontroll-Arm zugeteilt.

Im Placebo-Arm der laufenden Studie INDIGO ist ein optionaler Treatment-Switch von Placebo auf Vorasidenib möglich. Voraussetzungen dafür sind eine durch ein unabhängiges Reviewkomitee bestätigte radiologische Krankheitsprogression, die Einschätzung der Prüffärztin beziehungsweise des Prüfarztes, dass keine sofortige Chemotherapie, Strahlentherapie oder anderweitige Therapie notwendig ist und die Erfüllung der grundlegenden, ursprünglich für den Beginn der Studienteilnahme festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien bei der Abschlussvisite.

Die seit 2020 laufende Studie wird in 67 Studienzentren in Europa, Israel sowie Nordamerika durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben, wobei die radiologischen Befunde durch ein zentrales unabhängiges Reviewkomitee bewertet werden.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum 3. Datenschnitt vom 7. März 2023 (Datenschnitt zur Entblindung; ausschließlich Wirksamkeitsendpunkte) und zum 4. Datenschnitt vom 6. September 2023 (nur Sicherheitsendpunkte) vor. Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Sicherheitsdaten zum für die Nutzenbewertung relevanten 3. Datenschnitt vom 7. März 2023 vorgelegt.

zur Patientenpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (S2k-Leitlinie) besteht für Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Oligodendrogliomen und diffusen Astrozytomen des WHO-Grad 2 bei kompletter Tumoresektion (bei Alter < 40 Jahre auch bei Resttumor) sowie der Abwesenheit von Risikofaktoren die Möglichkeit, die Patientinnen und Patienten mit „beobachtendem Abwarten“ zu therapieren. Bei vorhandenen Risikofaktoren soll nach der Operation eine Strahlentherapie, gefolgt von einer Erhaltungs-Chemotherapie durchgeführt werden. Als Risikofaktoren werden in den Leitlinien Alter \geq 40 Jahre, subtotale Resektion, neurologische Symptome und unkontrollierbare epileptische Anfälle (mindestens 3 Medikamente und mindestens eine Kombinationstherapie) genannt.

Die Studienpopulation der Studie INDIGO weist einen guten Performance-Status und kontrollierbare epileptische Anfälle auf. Zum 2. Datenschnitt erhielten 74 % der Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und 77 % der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm als Begleitmedikation ein Antiepileptikum. Zum 3. Datenschnitt liegen keine Angaben vor. Die Hälfte der Studienteilnehmenden war über 40 Jahre alt und weitere circa 50 % der Studienteilnehmenden hatte eine Teilresektion oder Biopsie des Tumors vor Studieneinschluss.

Die Fachgesellschaften haben in der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung dargelegt, dass ein Alter von \geq 40 Jahren, beziehungsweise das Vorliegen einer Teilresektion im Anwendungsgebiet nicht als Ausschlussfaktor für eine Watch and Wait-Strategie betrachtet wird und dass sich die Leitlinien derzeit in Überarbeitung befinden. Die Abwägung einer Eignung für eine Watch and Wait-Strategie erfolgt für die Patientinnen und Patienten teilweise auf individuellen Kriterien. Größe und Lokalisation der Tumore sowie neurologische Symptome und nicht kontrollierte Epilepsie sind maßgebliche Faktoren für die Therapieentscheidung. Die Angaben in den zu aktualisierenden Leitlinien bezüglich des Alters

haben sich ursprünglich auf IDH-Wildtyp-Tumore bezogen. Eine kurative, totale Resektion sei bei diesen Tumoren aufgrund des diffusen Wachstums nicht möglich, es handele sich immer um eine makroskopische Komplettresektion der im Bild sichtbaren Veränderungen.

Die Studienpopulation der Studie INDIGO wird bezüglich der Eignung für eine Watch and Wait-Strategie somit vom G-BA als adäquat eingeschätzt.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie INDIGO definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Es trat nur ein Todesfall im Vorasidenib-Arm auf, womit sich für diesen Endpunkt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ergibt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie operationalisiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung oder dem Tod (unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache), basierend auf der Beurteilung durch ein verblindetes, unabhängiges Reviewkomitee (BIRC) gemäß modifiziertem Response Assessment for Neuro-Oncology for Low-Grade Gliomas (RANO-LGG).

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vorasidenib im Vergleich zu Placebo.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte anhand der modifizierten RANO-Kriterien, wobei eine Progression der Erkrankung in der Operationalisierung des PFS nach BIRC ausschließlich anhand der radiologischen Kriterien beurteilt wurde.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik (PGI-S und PGI-F)

Die Fragebögen Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Frequency (PGI-F) erfassen die wahrgenommene Schwere der Symptome (Gliom-Symptome, neurokognitive Funktionen und epileptische Anfälle) beziehungsweise die wahrgenommene Häufigkeit der epileptischen Anfälle. Die Änderung der Krankheitssymptomatik wurde im Dossier als „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ operationalisiert.

Für die Schwere der Gliom-Symptomatik und die neurokognitive Funktion ist unklar, welche Symptome genau im Fragebogen PGI-S durch die Patientinnen und Patienten erfasst werden. Die Operationalisierung von PGI-S und PGI-F zu epileptischen Anfällen wird als adäquat eingestuft.

Die Fragebögen wurden in der Studie INDIGO mit dem zweiten Protokollamendment (Version 3.0; 17. Dezember 2020) ergänzt und dementsprechend nicht für alle

eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ab dem Studienstart erhoben. Zu Baseline liegen lediglich Angaben für 14 % (Vorasidenib-Arm) beziehungsweise 10 % (Kontroll-Arm) der Studienpopulation vor. Die Rücklaufquoten lagen zum Behandlungsende bezogen auf die FAS-Population bei 10 % im Vorasidenib-Arm beziehungsweise 24 % im Kontroll-Arm. Daher sind die Daten zu den Messinstrumenten PGI-S und PGI-F insgesamt nicht bewertbar.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben.

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 15\%$ (entsprechend ≥ 15 Punkte), vorgelegt.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Epileptische Anfälle

Für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ wird die Häufigkeit und Schwere der epileptischen Anfälle in der Studie INDIGO über ein Patiententagebuch erfasst. Bei jeder Studienvisite werden die Eintragungen im Patiententagebuch durch Prüffärztinnen beziehungsweise Prüffärzte beurteilt. Zudem wird die Anfallsaktivität über Veränderungen in der Einnahme antiepileptischer Medikamente (Häufigkeit der Einnahme; Dosierung) erfasst.

In der Nutzenbewertung wird kritisiert, dass das Patiententagebuch inklusive Angaben zur standardisierten Nutzung nicht mit dem Dossier vorgelegt wurde. Auch fehlten Angaben zur Reliabilität und Validität der subjektiven Einschätzung der Patientinnen und Patienten des Schweregrades der Anfälle und von Bewusstseinsverlust und zur Validität der retrospektiven Einschätzung durch das ärztliche Studienpersonal sowie zur Vollständigkeit der Tagebucheinträge. Weiterhin bestand Unklarheit, inwiefern sich die Erhebung von epileptischen Anfällen mittels des Tagebuchs von der Erhebung von epileptischen Anfällen im Rahmen der Sicherheitsendpunkte unterschied, da dafür keine Kriterien dargelegt wurden. Auch die Operationalisierung zu „anhaltenden Anfällen“ wurde als unklar bewertet. Bezüglich der Datensituation bestand Unklarheit zu den Auswertungen der Anfallsaktivität zu Baseline und zu Visite 1, da unterschiedliche Werte berichtet wurden. Es war zudem unklar, ob die statistische Auswertmethode des vorgelegten negativ binomialen Regressionsmodells aufgrund von extremen Werten einzelner Personen eine geeignete Auswertungsmethode darstellt und die zusätzliche Darstellung von Sensitivitätsanalysen als notwendig erachtet. Zur Adressierung der Ausreißer sollte eine graphische Darstellung der Anfallshäufigkeit je Visite und ggf. eine weitere Sensitivitätsanalyse vorgelegt werden. Auch Angaben zur Gesamtzahl der Personenjahre sollten ergänzt werden.

Mit der Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer das Patiententagebuch inklusive Angaben zur Handhabung und Schulung der Patientinnen und Patienten und zu den vorgenannten Kritikpunkten entsprechend Angaben zu den Auswertungen der Anfallsaktivität bezüglich der Daten zu Baseline, zur Vollständigkeit der Tagebucheinträge, zu „anhaltenden epileptischen Anfällen“ und Angaben zur Einordnung der epileptischen Anfälle als UE oder im Rahmen des Wirksamkeitsendpunktes vorgelegt.

Zu dem Kritikpunkt fehlende Sensitivitätsanalysen hat der pharmazeutische Unternehmer mit der Stellungnahme ergänzende Analysen vorgelegt, die „Rate Ratio zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungszeit“ und ein „Zero-Inflated negativ binomiales Regressionsmodell“ und eine grafische Darstellung der Anfallshäufigkeit über die Zeit.

Häufigkeit und Schweregrad epileptischer Anfälle werden vom G-BA als patientenrelevant angesehen.

Die Patientinnen und Patienten erfassen mit den Patiententagebüchern die Anzahl epileptischer Anfälle, deren Schweregrad auf einer Skala von 1 (nicht schlimm) bis 10 (so schlimm, wie man es sich nur vorstellen kann) und Bewusstseinsverlust aufgrund von Anfällen jeweils am Folgetag. Zu Beginn jedes Behandlungszyklus erfolgt eine Auswertung der Patiententagebücher durch das ärztliche Prüfpersonal und eine Dokumentation in einem separaten Studienbogen. Erfasst wird die Anfallshäufigkeit, die Anzahl an Anfällen mit Bewusstseinsverlust, der Schweregrad des schwersten Anfalls (auf der gleichen Skala wie im Patiententagebuch) und die Anzahl der Tage ohne Tagebucheintrag. Die Erhebung der Häufigkeit und Schwere der epileptischen Anfälle mittels Patiententagebuch wird als geeignet eingeschätzt.

Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Validität der Baseline-Erhebung, inwiefern die Häufigkeit epileptischer Anfälle retrospektiv über einen 30-Tage Zeitraum valide erfasst werden kann.

Bezüglich der Rücklaufquoten lagen ab Visite 12 im Placebo-Arm und Visite 16 im Vorasidenib-Arm (von maximal 35 beziehungsweise 38 Visiten) von weniger als 70 % der Patientinnen und Patienten Angaben zur epileptischen Anfallshäufigkeit vor.

Die grafische Darstellung der Häufigkeiten epileptischer Anfälle zu Baseline und in den nachfolgenden Studienvisiten zeigt, dass eine kleine Anzahl an Patientinnen und Patienten überwiegend im Placebo-Arm eine extrem hohe Anfallshäufigkeit (> 100 Anfälle in einem Behandlungszyklus über 30 Tage) aufwies. Zudem traten epileptische Anfälle in der Studie INDIGO insgesamt nur bei ca. einem Drittel der Studienteilnehmenden bezogen auf beide Studienarme auf.

Es wäre wünschenswert gewesen, wenn der pharmazeutische Unternehmer zur Berücksichtigung der Extremwerte weitere Analysen unter Nicht-Berücksichtigung der Extremwerte vorgenommen hätte. Somit verbleibt eine Unsicherheit, ob eine im Verhältnis kleine Gruppe an Patientinnen und Patienten den beobachteten Effekt begünstigt.

Mit dem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur „Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ vorgelegt und mit der Stellungnahme Sensitivitätsanalysen mit konsistenten Ergebnissen nachgereicht. Insgesamt führt dies dazu, dass die Daten zur „Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ trotz methodischer Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Im Endpunkt epileptische Anfälle zeigt sich ein Vorteil im Vorasidenib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm, der sich aber aufgrund der benannten Unsicherheiten nicht sicher quantifizieren lässt.

Tumorvolumen

Das Tumorvolumen ist in der Studie INDIGO eine Komponente des Endpunkts Tumorwachstum und wird operationalisiert als prozentuale Veränderung des Tumorvolumens (gemessen in Kubikmillimetern). Die Bestimmung des Tumorvolumens, gemessen mittels MRT, basierend auf der Beurteilung der radiologischen Befunde durch ein verblindetes, unabhängiges Reviewkomitee (BIRC) erfolgte zu Baseline und analog dem Zeitplan der Tumorbewertung für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ bis zu einer vom BIRC bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer neuen Antitumorthherapie.

Angesichts zunehmend hoher Anteile an fehlenden Werten im Studienverlauf werden die Ergebnisse zu Zyklus 13 betrachtet, zu dem Tumorstadiummessungen von mind. 70 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen bezogen auf die FAS-Population vorlagen.

In der Studie INDIGO zeigte sich zu Zyklus 13 im Vergleich zu Baseline eine statistisch signifikante geringere Zunahme des Tumorstadiums unter Vorasidenib im Vergleich zu Placebo.

Diese Ergebnisse zur Veränderung des Tumorstadiums werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um klinisch relevante Ergebnisse handelt, werden diese ergänzend dargestellt.

Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain (FACT-Br)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO wird mittels des Fragebogens FACT-Br erhoben, welcher sich aus dem FACT-G² und einer Subskala für primäre Gehirntumore (FACT-BrS³) zusammensetzt.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite vor.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Im Dossier wurden Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zum 4. Datenschnitt vom 6. September 2023 dargestellt. Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Sicherheitsdaten zum für die Nutzenbewertung relevanten 3. Datenschnitt vom 7. März 2023 vorgelegt.

Es werden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse für die Nutzenbewertung herangezogen. Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer die Liste der erkrankungsbezogenen Ereignisse nicht präspezifiziert und die Auswahl der erkrankungsbezogenen Ereignisse nicht begründet hat.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie INDIGO trat bei nahezu allen Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und bei 95,1 % der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil.

Therapieabbrüche wegen UE

² Der FACT-G ist der generische Kernfragebogen des „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement“ (FACIT)

³ FACT-BrS, Subskala für primäre Gehirntumore

Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen keine Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt sich durch die Behandlung mit Vorasidenib ein Nachteil bei den schweren UE. Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen keine Daten vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Vorasidenib zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der doppelblinden RCT INDIGO vor, in der Vorasidenib gegenüber Placebo verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Die Morbidität wurde mittels der Endpunkte Epileptische Anfälle, der Symptomatik (PGI-S; PGI-F) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) erhoben.

Es liegt ein Vorteil von Vorasidenib im Endpunkt Epileptische Anfälle vor.

Hinsichtlich der Symptomatik (mittels PGI-S und PGI-F) liegen keine bewertbaren Daten vor. Bezüglich des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem FACT-Br, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen ergibt sich anhand der Gesamtrate zu schwerwiegenden UE (SUE) kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei den schweren UE zeigt sich durch die Behandlung mit Vorasidenib ein Nachteil. Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen keine Daten vor.

In der Gesamtschau liegt ein Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität beim Endpunkt epileptische Anfälle vor. Aufgrund der vorgenannten Unsicherheiten lässt sich das Ausmaß der Verbesserung bei den epileptischen Anfällen nicht sicher quantifizieren. Zudem besteht ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Gesamtrate der schweren UE, der aber insgesamt den Zusatznutzen nicht infrage stellt.

Der G-BA stuft somit das Ausmaß des Zusatznutzens von Vorasidenib zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die doppelblinde RCT INDIGO bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig bewertet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial nicht bewertbar.

Das Verzerrungspotential zum Endpunkt „Epileptische Anfälle“ wird als hoch eingeschätzt. Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Validität der Baseline-Erhebung, der Rücklaufquoten und der Tatsache, dass eine kleine Anzahl an Patientinnen und Patienten überwiegend im Placebo-Arm eine extrem hohe Anfallshäufigkeit aufwies. Zudem traten epileptische Anfälle insgesamt nur bei ca. einem Drittel der Studienteilnehmenden bezogen auf beide Studienarme auf.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte der Morbidität (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Br) wird, aufgrund der Rücklaufquoten der Fragebögen, die bereits früh < 70 % waren, jeweils als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voranigo mit dem Wirkstoff Vorasidenib.

Vorasidenib wurde als Monotherapie als Orphan Drug zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der doppelblinden RCT INDIGO vor, in der Vorasidenib gegenüber Placebo verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Die Morbidität wurde mittels der Endpunkte Epileptische Anfälle, der Symptomatik (PGI-S; PGI-F) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) erhoben.

Es liegt ein Vorteil von Vorasidenib im Endpunkt Epileptische Anfälle vor.

Hinsichtlich der Symptomatik (mittels PGI-S und PGI-F) liegen keine bewertbaren Daten vor. Bezüglich des Gesundheitszustands zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem FACT-Br, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ergibt sich anhand der Gesamtrate zu schwerwiegenden UE (SUE) kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei den schweren UE zeigt sich durch die Behandlung mit Vorasidenib ein Nachteil. Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen keine Daten vor.

In der Gesamtschau liegt ein Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität beim Endpunkt epileptische Anfälle vor. Dieser Endpunkt ist jedoch mit Unsicherheiten bezüglich der Validität der Baseline-Erhebung, der Rücklaufquoten und der Tatsache, dass eine kleine Anzahl an Patientinnen und Patienten, überwiegend im Placebo-Arm, eine extrem hohe

Anfallshäufigkeit aufwies, behaftet. Zudem traten epileptische Anfälle insgesamt nur bei ca. einem Drittel der Studienteilnehmenden bezogen auf beide Studienarme auf. Aufgrund der vorgenannten Unsicherheiten lässt sich das Ausmaß der Verbesserung bei den epileptischen Anfällen nicht sicher quantifizieren. Zudem besteht ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Gesamtrate der schweren UE, der aber insgesamt den Zusatznutzen nicht infrage stellt.

Der G-BA stuft somit das Ausmaß des Zusatznutzens von Vorasidenib als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

Dies ist insbesondere zurückzuführen auf mögliche Abweichungen in der Gradeinteilung von Astrozytomen und Oligodendrogliomen aufgrund der Anwendung unterschiedlicher Klassifikationssysteme der WHO, der Berücksichtigung eines zu kurzen Referenzzeitraums der Prävalenz sowie einer fehlenden Berücksichtigung der dem neuesten Stand entsprechenden Daten zur Bevölkerungsentwicklung.

Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Datenlage ist sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Voranigo (Wirkstoff: Vorasidenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. April 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/voranigo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Vorasidenib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gliomen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Neurologie, sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Neurochirurgie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie oder pädiatrische Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel

der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vorasidenib	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vorasidenib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 x 40 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vorasicidenib 40 mg	30 TAB	22 440,73 €	1,77 €	1 281,00 €	21 157,96 €
TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. März 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des

Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg mit überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132- oder IDH2-R172-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und nicht unmittelbar eine Strahlen- oder Chemotherapie benötigen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Vorasidenib (Voranigo); SERVIER Voranigo Filmtabletten; Stand: September 2025

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Voranigo handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers < 5 Prozent (1,7 %).

Der pharmazeutische Unternehmer macht Angaben zu 4 Studien (INDIGO [AG881-C-004], AG881-C-002, AG120-881-C-001, AG881-C-001) und gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 1,7 % an. Im Abgleich mit dem Common Technical Document wurden weitere Studien identifiziert, welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden, diese wurden jedoch in anderen Ländern durchgeführt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im

Geltungsbereich des SGB V an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen weiterhin unter 5 % liegt.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 10. November 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vorasidenib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Februar 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 23. März 2026 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 10. April 2026 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. April 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2026	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. März 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. April 2026 15. April 2026	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Mai 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. Mai 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken