

Zusammenfassende Dokumentation

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

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	2
B.	Bewertungsverfahren	3
1.	Bewertungsgrundlagen	3
2.	Bewertungsentscheidung	3
2.1	Nutzenbewertung	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	5
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	12
5.1	Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH	12
5.2	Stellungnahme des BPI	120
5.3	Stellungnahme der SUN Pharmaceuticals Germany GmbH.....	129
5.4	Stellungnahme des vfa	134
5.5	Stellungnahme der DGHO, NOA.....	138
D.	Anlagen	170
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	170

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1282/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 12.06.2026 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2026&edition=BAnz+AT+12.06.2026>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. November 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Vorasidenib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 16. Februar 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 10. April 2026 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vorasidenib
- **Handelsname:** Voranigo
- **Therapeutisches Gebiet:** Astrozytom oder Oligodendrogliom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Servier Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-11-15-D-1256

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.02.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 456,07 kB)

Modul 2

(PDF 374,09 kB)

Modul 3

(PDF 1.014,56 kB)

Modul 4

(PDF 3,53 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1282/>

16.02.2026 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vorasidenib (Astrozytom oder Oligodendrogliom, Grad 2, IDH1-R132- oder IDH2-R172-Muta
(PDF 72,39 MB)

Anhang 4-H zu Modul 4

(PDF 68,14 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.02.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,80 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 438,78 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 212,35 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2026
 - Mündliche Anhörung: 23.03.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.03.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **09.03.2026** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vorasidenib - 2025-11-15-D-1256*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.03.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.03.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vorasidenib (Astrozytom oder Oligodendrogliom, Grad 2, IDH1-R132- oder IDH2-R172-Muta
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. März 2026 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vorasidenib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Servier Deutschland GmbH	09.03.2026
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	27.02.2026
SUN Pharmaceuticals Germany GmbH	06.03.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	09.03.2026
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA)*	10.03.2026

*verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Servier Deutschland GmbH						
Herr Dr. Ezernieks	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Weidl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Klein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Wodtke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Anton	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Stein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
SUN Pharmaceuticals Germany GmbH						
Herr Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Helf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Steinbach	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Wick	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH

Datum	09.03.2026
Stellungnahme zu	Vorasidenib/Voranigo®
Stellungnahme von	Servier Deutschland GmbH

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Der Servier Deutschland GmbH sind Inklusion und Vielfalt wichtig. In der vorliegenden Stellungnahme zur Nutzenbewertung hat die männliche Sprachform bei zusammengesetzten Wörtern mit Personenbezug (z. B. patientenrelevant) lediglich formale Gründe, die der besseren Lesbarkeit dienen sollen. In Bezug auf das Anwendungsgebiet nach Fachinformation sowie weiteren Textpassagen, die der Fachinformation entnommen wurden, wird dem Wortlaut der Fachinformation gefolgt. Die Verwendung dieser Schreibvarianten beinhaltet keinerlei Wertung und gilt im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Personen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Servier Deutschland GmbH (nachfolgend Servier) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1256) zu der am 16.02.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff von Vorasidenib (Voranigo®) Stellung.</p> <p>Bei dem vorliegenden Verfahren handelt es sich um die Bewertung von Vorasidenib in der folgenden Indikation [1]: „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 (siehe Abschnitt 5.1).“</p> <p>Grundlage für die Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie INDIGO.</p> <p>Die Studie INDIGO ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Vorasidenib gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie (Placebo), bei Patientinnen und Patienten mit Gliom Grad 2 nach Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO-Grad 2) mit</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Mutation der Isocitrat-Dehydrogenase 1 (IDH1) oder der Isocitrat-Dehydrogenase (IDH2), die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, untersucht.</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung sind die fünf folgenden Sachverhalte besonders hervorzuheben:</p> <ol style="list-style-type: none">1) IDH-mutierte diffuse Gliome sind seltene, langsam progrediente und tödlich verlaufende Hirntumoren bei jungen erwachsenen Patientinnen und Patienten. Mit Vorasidenib steht erstmals seit über 20 Jahren eine neue zielgerichtete Therapieoption mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Verfügung.2) Die Generierung von Evidenz anhand des klassischen onkologischen Endpunkts Gesamtüberleben ist auf Grund der Besonderheiten des Therapiegebiets im Rahmen einer klinischen Studie kaum umsetzbar.3) Vorasidenib zeigt eine bislang nicht erreichte, klinisch relevante und statistisch signifikante Reduktion des für Patientinnen und Patienten relevanten Tumorzellvolumens, welches ein aktiver Treiber der Symptomatik und Prädiktor für das Gesamtüberleben ist.4) Vorasidenib führt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung in zulassungsrelevanten onkologischen Endpunkten, insbesondere des	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>progressionsfreien Überlebens und Zeit bis zur nächsten Intervention bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.</p> <p>5) Epileptische Anfälle sind die Leitsymptomatik der IDH-mutierten Gliome. Vorasidenib führt zu einer statistisch signifikanten und patientenrelevanten Reduktion der epileptischen Anfälle, die mit einer daraus resultierenden Verbesserung der Lebensqualität einhergeht.</p> <p>Zu 1) Bei diffusen Gliomen WHO-Grad 2 handelt es sich um seltene, langsam progrediente, tödlich verlaufende Formen der Hirntumoren, welche derzeit ausschließlich palliativ behandelt werden können. Im Gegensatz zu vielen anderen, altersbedingten onkologischen Erkrankungen, ist diese Indikation durch das vergleichsweise junge Erkrankungsalter der Patientinnen und Patienten bei rund 40 Jahren gekennzeichnet [2-4]. Betroffene Patientinnen und Patienten befinden sich häufig in der Lebensphase der Familiengründung und von beruflichen Herausforderungen, wodurch Aspekte der Symptomatik-Kontrolle und der Erhalt der Lebensqualität eine entscheidende Rolle in der Therapie darstellen.</p> <p>Initial wird operativ, falls möglich, eine möglichst vollständige Entfernung des Tumorgewebes angestrebt. Jedoch ist durch die Infiltration des Tumors in das umliegende Gewebe eine kurative,</p>	<p>Zu 1) bis 5) Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 10f:</i></p> <p><u>Gesamtbewertung</u> 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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vollständige Resektion bei WHO-Grad 2 Astrozytomen und Oligodendrogliomen nicht möglich. Nach erfolgter Operation werden die Patientinnen und Patienten entweder aktiv überwacht (Watch-and-Wait-Strategie) oder direkt mit einer adjuvanten Therapie (Strahlentherapie gefolgt von einer Chemotherapie) behandelt. Bei der individuellen Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie spielen neben der Risikoklassifikation des Tumors patientenindividuelle Faktoren, der Patientenwille sowie die Vermeidung behandlungsbedingter Toxizität eine maßgebliche Rolle. Zielgerichtete Therapieoptionen standen bislang nicht zur Verfügung.</p> <p>Mit Vorasidenib steht erstmals seit mehr als zwei Jahrzehnten ein neuer Wirkstoff in der Indikation der IDH-mutierten diffusen Gliome vom erwachsenen Typ zur Verfügung. Als einzige zugelassene, spezifisch gegen mutierte IDH1- und IDH2-Enzyme gerichtete Therapie bietet Vorasidenib eine orale, gut verträgliche und hochwirksame Therapie für die betroffenen Patientinnen und Patienten. Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht aufgrund der nur sehr begrenzten, toxischen und palliativ ausgerichteten Therapieoptionen ein hoher Bedarf an neuartigen Therapien für die betroffenen Patientinnen und Patienten.</p> <p>Zu 2) Die Generierung von Evidenz anhand klassischer onkologischer Endpunkte, wie dem Gesamtüberleben, ist in dieser Indikation aufgrund</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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. nicht Der G-BA stuft somit das Ausmaß des Zusatznutzens von Vorasidenib zur</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des langen Krankheitsverlaufs nur sehr eingeschränkt möglich. Die mittleren Überlebenszeiten liegen bei ca. zehn Jahren [5], wodurch einzig auf Gesamtüberleben ausgerichtete interventionelle Studien nicht praktikabel sind. Durch die Besonderheit einer Ganzhirnerkrankung und das für onkologische Erkrankungen vergleichsweise junge Alter der Patientinnen und Patienten spielen dagegen die klinisch- und patientenrelevanten Endpunkte wie Tumorzellen und progressionsfreies Überleben aber auch die Kontrolle der Leitsymptomatik der epileptischen Anfälle und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten eine übergeordnete Rolle.</p> <p>Zu 3) Vorasidenib zeigt eine bislang nicht erreichte, klinisch relevante und statistisch signifikante Reduktion des für Patientinnen und Patienten relevanten Tumorzellen. Die Behandlung mit Vorasidenib führt zu einer Stabilisierung bzw. Reduktion des Tumorzellen, während im Placebo-Arm eine deutliche Zunahme des Tumorzellen zu verzeichnen war, mit einem Unterschied von 47,5% zwischen den Behandlungsarmen. Des Weiteren liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Vorasidenib für das objektive Ansprechen vor. Somit kann durch Vorasidenib eine Verbesserung der Krankheitskontrolle erreicht werden. Darüber hinaus zeigen Analysen der Studie INDIGO einen Zusammenhang zwischen Tumorzellen und epileptischen Anfällen, womit eine direkte Patientenrelevanz gegeben ist. Diese</p>	<p>Behandlung von überwiegend 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.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die doppelblinde RCT INDIGO bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig bewertet.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial nicht bewertbar.</p> <p>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.</p> <p>Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte der Morbidität (EQ-5D-VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-Br) wird, aufgrund der</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientenrelevanz wird durch einen in 18 unabhängigen Studien belegten Zusammenhang zwischen Tumolvolumen und Gesamtüberleben weiter unterstrichen. Somit ist die Tumolvolumenkontrolle durch Vorasidenib von entscheidender Relevanz für die betroffenen Patientinnen und Patienten.</p> <p>Zu 4) Vorasidenib hat im primären Endpunkt der Studie INDIGO, dem progressionsfreien Überleben nach verblindetem unabhängigem Prüfungskomitee (BIRC), eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie gezeigt, wobei das Risiko für einen Progress um 65% reduziert wurde. Durch die Beurteilung der Progression durch zentrale unabhängige Befundung haben diese Ergebnisse einen besonders hohen Stellenwert und Relevanz für Klinikerinnen und Kliniker sowie regulatorische Behörden.</p> <p>Des Weiteren verringert Vorasidenib die Wahrscheinlichkeit, eine weitere Intervention zu erhalten, gegenüber Placebo um 75%. Vorasidenib hat ein sehr gut handhabbares Sicherheitsprofil und ist mit einer vergleichsweise geringen Therapieabbruchrate von 4,8% vs. 1,2% unter Placebo verbunden.</p> <p>Zu 5) Epileptische Anfälle sind die am häufigsten auftretende Symptomatik IDH-mutierter diffuser Gliome. Sie beeinträchtigen die Lebensqualität</p>	<p>Rücklaufquoten der Fragebögen, die bereits früh < 70 % waren, jeweils als hoch eingestuft.</p> <p>Für die Endpunkte der Nebenwirkungen liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Arbeitsfähigkeit dieser Patientinnen und Patienten erheblich und können zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf auftreten [6-9].</p> <p>Vorasidenib reduziert die Belastung der Patientinnen und Patienten durch epileptische Anfälle. Obwohl die Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO eine optimierte und jederzeit anpassbare Therapie mit Antiepileptika erhielten, traten im Placebo-Arm über den gesamten Behandlungszeitraum mehr als dreimal so viele epileptische Anfälle auf als unter Vorasidenib (1.541 vs. 5.124). Dabei zeigten Patientinnen und Patienten, welche mit Vorasidenib behandelt wurden, eine um 65% niedrigere Rate an epileptischen Anfällen pro Personenjahr im Vergleich zu Patientinnen und Patienten unter Placebo.</p> <p>Darüber hinaus wurden Analysen der Lebensqualität für Patientinnen und Patienten durchgeführt, welche in der Studie von einer Anfalls-Symptomatik betroffen waren. Anhand der Subskala des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain (FACT-BrS), welcher zur Erfassung der tumorspezifischen Symptomatik für Patientinnen und Patienten mit Hirntumoren entwickelt und validiert wurde, konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität im Vergleich zum Placebo-Arm gezeigt werden. Mechanistisch konnte dies über eine Korrelationsanalyse zum Tumolvolumen weiter bestätigt werden: Vorasidenib führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Tumolvolumens im Vergleich zu Placebo, wodurch die Anfallssymptomatik statistisch signifikant</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verbessert wird, was sich in der statistisch signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten widerspiegelt.</p> <p>Nach Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekte resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Vorasidenib (Voranigo®) gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie in der vorliegenden Indikation ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachfolgend ein Überblick über die Gliederung der Stellungnahme bezüglich der spezifisch adressierten Punkte aus der Nutzenbewertung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Epileptische Anfälle<ol style="list-style-type: none">1.1 Operationalisierung/Erhebung1.2 Einordnung der epileptischen Anfälle (unerwünschtes Ereignis [UE] vs. explorativer Wirksamkeitseindpunkt)1.3 „Anhaltende epileptische Anfälle“ vs. „Prävalenz epileptischer Anfälle zu Studienbeginn“1.4 Robustheit der Ergebnisse1.5 Einfluss der epileptischen Anfälle auf die Lebensqualität2. Tumorzellen<ol style="list-style-type: none">2.1 Zusammenhang: epileptische Anfälle und Tumorzellen2.2 Zusammenhang: Tumorzellen bzw. Tumorzellenwachstum und Gesamtüberleben3. Progressionsfreies Überleben4. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext5. Datensätze6. Verzerrungspotenzial der Studie INDIGO7. Zusammenfassung und Gesamtergebnis	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Epileptische Anfälle		
S. 22-23	<p>Epileptische Anfälle – Operationalisierung/Erhebung</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Der Endpunkt „Epileptische Anfälle“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund einiger Unklarheiten bezüglich der Erhebung und der Auswertung sowie der Robustheit der Ergebnisse der vorgelegten Analysen (s. Kapitel 2.4) ergänzend berücksichtigt.</i></p> <p>Anmerkung Servier: Die Ergebnisse zu den epileptischen Anfällen aus der Studie INDIGO wurden von Cloughesy et al. in Lancet Oncology veröffentlicht [10]. Bei Lancet Oncology handelt es sich um ein international etabliertes, medizinisches Journal mit hohem Impact-Faktor bei dem standardmäßig ein Peer Review durchgeführt wird. Die Methodik, einschließlich der Auswertung der Anfälle mittels negativem Binomialmodell, sowie die Ergebnisse für die epileptischen Anfälle wurden vor der Veröffentlichung einer unabhängigen Prüfung durch renommierte Experten unterzogen und dabei als valide eingestuft.</p> <p>Des Weiteren wurden die oben genannten positiven Analysen zu den epileptischen Anfällen sowie Analysen zu Tumorzellen sowie die</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 7f:</i></p> <p>Epileptische Anfälle</p> <p>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 Prüferinnen beziehungsweise Prüfer beurteilt. Zudem wird die Anfallsaktivität über Veränderungen in der Einnahme antiepileptischer Medikamente (Häufigkeit der Einnahme; Dosierung) erfasst.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikante Korrelation zwischen Tumorgröße und der Häufigkeit von epileptischen Anfällen auf mehreren Kongressen, wie beispielsweise dem Society for NeuroOncology (SNO) 2024 und dem European Association of Neuro-Oncology (EANO) 2026, vorgestellt. Vortragende waren international anerkannte klinische Experten mit langjähriger Erfahrung im Indikationsgebiet. Dies verdeutlicht die Bedeutung der Daten zu den epileptischen Anfällen für die klinische Fachgemeinschaft.</p> <p>Erste Real-World-Daten aus Italien zeigen, dass Vorasidenib bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Gliom WHO-Grad 2 und andauernden Anfällen eine frühe und anhaltende Kontrolle der epileptischen Anfälle bewirken kann, ohne dass eine Anpassung der Antiepileptika vorgenommen wurde. Der Effekt ist sehr wahrscheinlich auf die Reduktion der 2-Hydroxyglutarat (2-HG)-Spiegel zurückzuführen, welche in Zusammenhang mit der Krampfanfallneigung der IDH-mutierten Gliome steht [11]. Diese Beobachtungen im realen europäischen Versorgungskontext bestätigen die in der Studie INDIGO beschriebenen Vorteile von Vorasidenib. Darüber hinaus zeigt sich ein möglicher, neben der Reduktion des Tumolvolumens, zweiter Mechanismus der Krampfanfallkontrolle durch Vorasidenib.</p> <p>Anhand der Studie INDIGO konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Verbesserung für die Häufigkeit der epileptischen</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anfälle erzielt werden konnte. Anhand einer Korrelationsanalyse wurde darüber hinaus der Zusammenhang zwischen Tumorzvolumen und Symptomatik gezeigt. Vorasidenib führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Tumorzvolumens im Vergleich zu Placebo, wodurch die Anfallssymptomatik statistisch signifikant verbessert wird. Des Weiteren spiegelt sich der Vorteil bezüglich der Anfallssymptomatik in der statistisch signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen wider.</p> <p>Zwischenfazit: Mit Vorasidenib werden deutliche Verbesserungen in validen und patientenrelevanten Endpunkten erzielt, die auch von indikationserfahrenen Klinikerinnen und Klinikern anerkannt werden und durch Daten aus dem realen europäischen Versorgungskontext bestätigt werden. Diese sind somit zur Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Die Operationalisierung der Erhebung ist nur teilweise nachvollziehbar. Das Tagebuch liegt nicht vor. Ein vorheriges</i></p>	<p>Angaben zur Einordnung der epileptischen Anfälle als UE oder im Rahmen des Wirksamkeitseindpunktes 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.</p> <p>Häufigkeit und Schweregrad epileptischer Anfälle werden vom G-BA als patientenrelevant angesehen.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Training oder eine Anleitung zum standardisierten Vorgehen beim Ausfüllen ist nicht beschrieben.“</i></p> <p>Anmerkung Servier: Anfallstagebücher ermöglichen eine kontinuierliche, alltagsnahe Erfassung der Anfallsereignisse und bilden damit die reale Anfallslast ab, die durch seltene Klinikvisiten oder punktuelle Elektroenzephalographie (EEG)-Messungen nicht vollständig erfasst werden können. Studien bei Patientinnen und Patienten ohne Hirntumore haben gezeigt, dass mittels Tagebücher eine zuverlässige Erhebung der patientenrelevanten Anfälle erfolgen kann: Es wurde eine Übereinstimmung von bis zu 81% zwischen den von den Patientinnen und Patienten bzw. ihren Betreuungspersonen erinnerten und den tatsächlich stattgefunden Anfällen festgestellt [12].</p> <p>Die Anfallshäufigkeit ist ein klinisch relevanter Endpunkt, der überwiegend außerhalb klinischer Kontakte auftritt, daher ist eine Erfassung im häuslichen Umfeld für die Bewertung eines Therapieeffekts essenziell.</p> <p>Regulatorische Rahmenwerke für die klinische Prüfung von Arzneimitteln erkennen an, dass Endpunkte, die am zuverlässigsten</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von den Betroffenen selbst bewertet werden können, mittels Patient-Reported Outcomes (PRO) erfasst werden sollten – auch im Kontext von Epilepsie. Die Erfassung von patientenrelevanten epileptischen Anfällen mittels von Patientinnen und Patienten bzw. Betreuungspersonen geführten Tagebüchern entspricht den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) gemäß der Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders [13].</p> <p>In der Studie INDIGO wurden die Studienzentren bereits während der Initiierungsphase der Studie zu den Patiententagebüchern geschult und instruiert, wie die einzelnen Elemente korrekt zu dokumentieren sind. Die Schulung entsprach in ihrer Struktur der für die Arzneimittelverabreichung. Darüber hinaus wurden die Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie über die Handhabung der Tagebücher geschult. Auch in den Tagebüchern ist eine klare Beschreibung zur Handhabung enthalten.</p> <p>Die Übertragung der Tagebuchdaten erfolgte gemäß den etablierten Standardverfahren der Zentren, analog zur Übermittlung der Dosierungsdaten. An vielen Zentren umfasste dies zudem eine Qualitätskontrolle durch eine zweite Person, um die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der erfassten Informationen sicherzustellen. Das ärztliche Prüfpersonal muss anhand der im Tagebuch</p>	<p>Anfälle pro Personenjahr“ vorgelegt und mit der Stellungnahme Sensitivitätsanalysen mit konsistenten Ergebnissen nachgereicht.</p> <p>Insgesamt führt dies dazu, dass die Daten zur „Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ trotz methodischer Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bereitgestellten Informationen eine Anfallsbewertung durchführen, und das Case Report Form (CRF) wurde mit den entsprechenden Details aktualisiert. Es gibt im Tagebuch einen Abschnitt, den die Studienseite abzeichnen muss.</p> <p>Das Tagebuch zur Erfassung der epileptischen Anfälle wird im Anhang (Anhang 1) der Stellungnahme ergänzt.</p> <p>Zwischenfazit: Der Anmerkung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde entsprochen und das Tagebuch nachgereicht. Darüber hinaus wurde dargelegt, dass die Erhebung und Dokumentation der Krampfanfälle über die Patiententagebücher höchsten Qualitätsstandards entsprechen.</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Da die Erhebungen für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ jeweils zu den Visiten an Tag 1 eines Zyklus stattfinden sollten, beginnend mit „Zyklus 1“, ist unklar, inwiefern sich Visite 1 von der Baseline unterscheidet. Bei den anderen patientenberichteten Endpunkten („EQ-5D-VAS“ und „FACT-Br“, s. unten) ist die Erhebung zu Zyklus 1 jeweils mit der „Baseline-Erhebung“ gleichgesetzt.“</i></p> <p>Anmerkung Servier:</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung weist der G-BA auf eine methodische Unklarheit hinsichtlich der zeitlichen Abgrenzung zwischen Baseline und erster Visite bei der Erhebung des Endpunkts „Epileptische Anfälle“ hin. Die Baseline-Werte wurden entsprechend den Angaben im Dossier zu Visite 1 für den Zeitraum der 30 Tage zuvor erhoben. Zu Visite 2 erfolgte die Erfassung der Tagebucheinträge für den Zeitraum zwischen Baseline (Visite 1) und Visite 2.</p> <p>Die Erhebungszeiträume für die Rücklaufquoten zu den Anfällen zu Baseline und zu Visite 1 sind in Tabelle 1 präzisiert dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Rücklaufquoten (bis Bewertungszyklus 2) für epileptische Anfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)</p> <table border="1" data-bbox="288 1018 1164 1340"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie INDIGO Messinstrument Zeitpunkt</th> <th colspan="2">Vorasidenib</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th>Patientinnen/ Patienten unter Risiko</th> <th>Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)</th> <th>Patientinnen/ Patienten unter Risiko</th> <th>Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Epileptische Anfälle</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>168</td> <td>162 (96,4)</td> <td>163</td> <td>152 (93,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie INDIGO Messinstrument Zeitpunkt	Vorasidenib		Placebo		Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)	Epileptische Anfälle					Baseline	168	162 (96,4)	163	152 (93,3)	
Studie INDIGO Messinstrument Zeitpunkt	Vorasidenib		Placebo																		
	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)																	
Epileptische Anfälle																					
Baseline	168	162 (96,4)	163	152 (93,3)																	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeitraum: -30Tage bis C1D1 (Visite 1)					
	Bewertungszyklus 1 Zeitraum: C1D1 bis C2D1 (Visite 2)	167	163 (97,6)	163	160 (98,2)	
	Bewertungszyklus 2 Zeitraum: C2D1 bis C3D1 (Visite 3)	167	164 (98,2)	162	156 (96,3)	
	<p>Der Baseline-Wert basiert auf Daten, die an Zyklus 1 Tag 1 erhoben wurden und umfasst eine Bewertung der Anzahl an epileptischen Anfällen in den letzten 30 Tagen.</p> <p>Die Werte für den jeweiligen Bewertungszyklus wurden bei der Visite am Ende des jeweiligen Zyklus erfasst. Die Werte für den Bewertungszyklus 1 wurden beispielsweise zu Visite 2 erfasst.</p> <p>Original-Outputs sind in der Anlage der Stellungnahme zu finden [14].</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>					

<p>Zwischenfazit:</p> <p>I. Nach der der präzisierten Darstellung und den Erläuterungen zu den Zeitpunkten der Erhebung der Werte für den Endpunkt „<i>Epileptische Anfälle</i>“ sollten keine weiteren Unklarheiten bestehen.</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Es liegen zwar Angaben zu Rücklaufquoten der studienärztlich dokumentierten Fragebögen je Visite im Dossier vor (s. Tabelle 23), jedoch fehlen Kriterien bezüglich der Vollständigkeit der Tagebucheinträge als Voraussetzung für eine Dokumentation durch das Prüfpersonal.“</i></p> <p>Anmerkung Servier:</p> <p>Die Erfassung der Tagebücher wurde wie folgt dokumentiert. Lag für einen bestimmten Zyklus kein Tagebuch vor bzw. war dieses unvollständig, wurde „Not Done“ festgehalten, d. h. es erfolgte keine Beurteilung der epileptischen Anfälle. War ein täglicher Tagebucheintrag erfolgt (auch bei keinem Anfall musste der Patient eine Eintragung vornehmen) und damit das Tagebuch hingegen vollständig ausgefüllt, jedoch keine epileptischen Anfälle eingetragen, entspricht dies einer Anzahl von 0 Anfällen. Die Rücklaufquoten der Tagebücher entsprechen somit dem Rücklauf vollständig ausgefüllter Tagebücher. Die Rücklaufquote lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei über 70%.</p> <p>Zwischenfazit:</p>	
--	--

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist davon auszugehen, dass alle in der Analyse berücksichtigten Einträge der Tagebücher vollständig sind.</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Die Validität der retrospektiven Baseline-Erhebung ist fraglich. Der pU führt nicht aus, inwieweit die Häufigkeit epileptischer Anfälle retrospektiv über einen 30-Tage-Zeitraum valide erfasst werden kann.“</i></p> <p>Anmerkung Servier: Es ist nicht davon auszugehen, dass durch die retrospektive Erfassung der epileptischen Anfälle zu Baseline die Ergebnisse wesentlich beeinflusst oder verzerrt werden könnten. Selbst wenn nicht jeder einzelne epileptische Anfall während der letzten 30 Tage dokumentiert wurde, ermöglicht das negative Binomialmodell eine robuste Schätzung auch bei stark variierenden Anfallshäufigkeiten. Des Weiteren würden etwaige Unsicherheiten für beide Behandlungsarme bestehen, so dass nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der retrospektiven Erfassung ausgegangen werden kann. Darüber hinaus ist aufgrund der verblindeten Erhebung des Endpunkts das Verzerrungspotenzial der Werte zu Baseline als niedrig zu bewerten.</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zwischenfazit: Die retrospektive Baseline-Erhebung stellt eine adäquate Methode zur Erfassung der Anfallshäufigkeit dar. Von einer Verzerrung der Ergebnisse kann hier nicht ausgegangen werden.</p> <p>Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier: Die klinische Relevanz, die methodische Validität und die Unklarheiten zur Erhebung sowie zur Operationalisierung des Endpunkts epileptische Anfälle wurden durch die geforderten Nachreichungen und bereitgestellten Informationen, wie vom G-BA gewünscht, vollumfänglich adressiert. Die Operationalisierung und Validität des Endpunkts sind entsprechend als adäquat zu erachten. Folglich ist der Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p> <p>Für den Endpunkt epileptische Anfälle ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vorasidenib.</p>	
I.S. 30 I.Z. 36 ff	<p>Epileptische Anfälle – Einordnung der epileptischen Anfälle (UE vs. explorativer Wirksamkeitsendpunkt)</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Die Einordnung epileptischer Anfälle als UE, die auch als explorativer Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden, ist nicht eindeutig. Bei jeder Studienvisite wurde auf Basis einer gemeinsam</i></p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 7f:</i> Epileptische Anfälle</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>mit den Patientinnen und Patienten vorgenommenen Auswertung der in den Patiententage-büchern festgehaltenen Anfallsaktivität die Häufigkeit, Schwere und Anfallsart der epileptischen Anfälle der vergangenen 30 Tage vom studienärztlichen Personal festgehalten und dokumentiert, ob ein epileptischer Anfall als „UE“ oder „kein UE“ vorlag (s. auch Kapitel 2.3.2). Über 50% der Personen, die im Studienverlauf gemäß dem Wirksamkeitsendpunkt mindestens einen epileptischen Anfall hatten, hatten keinen epileptischen Anfall als UE. Es ist nicht beschrieben, nach welchen Kriterien diese Abgrenzung erfolgen sollte.“</i></p> <p>Anmerkung Servier: Die Erhebung von epileptischen Anfällen im Rahmen der UE wurde in der Studie INDIGO entsprechend Protokoll durchgeführt. Ein UE wurde gemäß Protokoll dokumentiert, sofern es sich um ein neu aufgetretenes Ereignis oder um eine Verschlechterung eines bereits bestehenden Ereignisses handelte oder wenn eine Änderung in der Medikation erforderlich war. Dementsprechend wurde ein epileptischer Anfall nur dann als UE dokumentiert, wenn eine Verschlimmerung der epileptischen Anfälle vorlag oder wenn die Kriterien für ein schwerwiegendes UE zutrafen (z. B. Hospitalisierung). Bei Patientinnen und Patienten mit fortdauernden epileptischen Anfällen in der Krankengeschichte, die während eines</p>	<p>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 Prüferinnen beziehungsweise Prüfer beurteilt. Zudem wird die Anfallsaktivität über Veränderungen in der Einnahme antiepileptischer Medikamente (Häufigkeit der Einnahme; Dosierung) erfasst.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zyklus einen leichten Anfall hatten, für den keine Änderung der Medikation erforderlich war und keine Kriterien für ein schwerwiegendes UE zutrafen, wurde entsprechend kein UE dokumentiert.</p> <p>Als explorativer Endpunkt wurde die Häufigkeit und Schwere von patientenrelevanten epileptischen Anfällen im Verlauf der Studienbehandlung über ein Patiententagebuch erfasst. Die Patientinnen und Patienten notierten täglich ihre Anfallsaktivität, einschließlich Häufigkeit, Schweregrad und Bewusstseinsverlust aufgrund von Anfällen. Bei jeder Visite wurde die im Patiententagebuch festgehaltene Anfallsaktivität durch das ärztliche Prüfpersonal kontrolliert, mit den Patientinnen und Patienten besprochen und auf einem separaten Studienbogen dokumentiert. Entsprechend fand im Zuge der Erhebung der epileptischen Anfälle als explorativer Endpunkt jeglicher Anfall Berücksichtigung in den Auswertungen.</p> <p>Dementsprechend ergeben sich Unterschiede in der Anzahl der erfassten epileptischen Anfälle zwischen der Auswertung als UE und der Auswertung als explorativer Endpunkt.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

<p>Fazit Servier: Die vom G-BA gewünschten Kriterien zur Abgrenzung zwischen UE und explorativem Wirksamkeitsendpunkt wurden hiermit nachvollziehbar und vollumfänglich nachgeliefert, wodurch die Validität der Methodik weiter unterstrichen wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Servier: Keine Änderung.</p>	<p>Häufigkeit und Schweregrad epileptischer Anfälle werden vom G-BA als patientenrelevant angesehen.</p> <p>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.</p>
--	---

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Insgesamt führt dies dazu, dass die Daten zur „Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ trotz methodischer Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 57 Z. 30 ff f.	<p>Epileptische Anfälle – „Anhaltende epileptische Anfälle“ vs. „Prävalenz epileptischer Anfälle zu Studienbeginn“</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen (61 % im Vorasidenib-Arm und 70 % im Placebo-Arm) hatte vor Studienbeginn mindestens ein Antiepileptikum erhalten. Laut Erhebungen zur medizinischen Vorgeschichte hatten 52 % der Personen im Vorasidenib-Arm und 56 % im Placebo-Arm zu Studieneinschluss „anhaltende“ epileptische Anfälle (Einordnung nach „Preferred Term“ des MedDRA). Laut Baseline-Erhebung war die Prävalenz epileptischer Anfälle zu Studienbeginn allerdings geringer, mit jeweils 12 % in den Studienarmen (s. Tabelle 10). Es ist unklar, wie „anhaltende Anfälle“ in der Vorgeschichte operationalisiert waren.“</i></p> <p>Anmerkung Sevier: Entsprechend den Einschlusskriterien wurden Patientinnen und Patienten mit unkontrollierten Anfällen (definiert als anhaltende Anfälle, die die alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen UND fehlgeschlagene Anwendungen von drei Antiepileptika-Regimen, einschließlich mindestens eines Kombinationsregimes) nicht in die Studie INDIGO eingeschlossen. Die epileptischen Anfälle von</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 7f:</i></p> <p>Epileptische Anfälle</p> <p>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 Prüfärztinnen beziehungsweise Prüfärzte beurteilt. Zudem wird die Anfallsaktivität über Veränderungen in der Einnahme antiepileptischer Medikamente (Häufigkeit der Einnahme; Dosierung) erfasst.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren ggf. medikamentös kontrolliert. Es ist daher zu erwarten, dass nur wenige Patientinnen und Patienten in den 30 Tagen vor Beginn der Studienmedikation einen aktiven epileptischen Anfall hatten. In diesem Zeitraum von 30 Tagen wurde für jeweils 20 Patientinnen und Patienten ein epileptischer Anfall dokumentiert, woraus sich eine Prävalenz von jeweils 12% für aktive epileptische Anfälle zu Studienbeginn ergibt. Die Angaben zu den anhaltenden epileptischen Anfällen (ongoing seizures) beziehen sich auf wiederkehrende epileptische Anfälle aus der Krankengeschichte der Patientinnen und Patienten und nicht nur auf den Zeitraum von 30 Tagen vor Beginn der Studienmedikation. Durch diese Unterschiede in der Erfassung lassen sich die Unterschiede zwischen den Anteilen für epileptische Anfälle erklären.</p> <p>Fazit Servier: Die vom G-BA angemerkte unklare Operationalisierung „anhaltender Anfälle“ wurde von Servier nachgeliefert und aufgeklärt, wodurch die Validität der Methodik weiter unterstrichen wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Servier: Keine Änderung.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Häufigkeit und Schweregrad epileptischer Anfälle werden vom G-BA als patientenrelevant angesehen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt führt dies dazu, dass die Daten zur „Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ trotz methodischer Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
I.S. 35-36	<p>Epileptische Anfälle – Robustheit der Ergebnisse</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Das vorgelegte negativ binomiale Regressionsmodell adjustiert für die Anzahl der epileptischen Anfälle zu Baseline, die sich zwischen den Studienarmen unterschied. Allerdings ist die Validität der Baseline-Erhebung fraglich, da die Anfallshäufigkeit retrospektiv über einen 30-Tage-Zeitraum erfasst wurde, und es ist unklar, wie sich der Erhebungszeitpunkt „Baseline“ von der Erhebung zu „Visite 1“ unterscheidet (s. Kapitel 2.3.2).“</i></p> <p>Anmerkung Servier: Wurde bereits auf S. 17-18 sowie S. 21-22 dieser Stellungnahme erläutert, aufgeklärt und als valide dargelegt.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 7f:</i></p> <p>Epileptische Anfälle</p> <p>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 Prüferinnen beziehungsweise Prüfer beurteilt. Zudem wird die Anfallsaktivität über Veränderungen in der Einnahme antiepileptischer Medikamente (Häufigkeit der Einnahme; Dosierung) erfasst.</p> <p>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</p>

<p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>Zusätzlich legt der pU eine ergänzende Analyse zur „Rate epileptischer Anfälle pro Personenjahr bei Personen mit mindestens einem epileptischen Anfall zu Baseline“ oder während der Behandlung mit der Studienmedikation vor. Diese Auswertung betrachtet lediglich eine Teilpopulation des FAS und wird daher als nicht adäquat eingeschätzt.</i></p> <p>Anmerkung Servier: Die ergänzende Analyse „Rate der epileptischen Anfälle bei Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode“ dient als eine präzisierende Analyse der Hauptanalyse basierend auf dem Full-Analysis-Set (FAS). Entsprechend der Operationalisierung weichen die Ereigniszahlen zwischen Haupt- und präzisierender ergänzender Analyse nicht voneinander ab. Darüber hinaus zeigt auch die Hauptanalyse des FAS einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Patientinnen und Patienten unter Vorasidenib-Behandlung (Rate Ratio der epileptischen Anfälle pro Personenjahr: 0,35 [0,12; 0,99]; p=0,0472). Auch die im Dossier dargestellte Sensitivitätsanalyse (stetige Analyse mittels Mixed-Effects Model Repeat Measures [MMRM] und standardisierter Mittelwertdifferenzen [Hedges' g]) bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil der Vorasidenib-Behandlung hinsichtlich des Auftretens der epileptischen Anfälle.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die Anfallsreduktion untersucht wird, zeigte die adjustierte Analyse ausschließlich von Anfällen betroffener Personen eine höhere Granularität, als wenn auch Patientinnen und Patienten in die Analyse aufgenommen werden,</p>	<p>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.</p> <p>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</p>
---	--

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>welche keine Ereignisse zeigten. Aus Sicht von Servier sollte daher der statistisch signifikante Vorteil dieser Analyse in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden (Rate Ratio epileptische Anfälle pro Person/Jahr mit mind. 1 epileptischen Anfall: 0,36 [0,14; 0,89]; p=0,0263).</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Darüber hinaus zeigt die deskriptive Analyse der Anfallshäufigkeit, dass vermutlich einige wenige Patientinnen und Patienten extreme „Ausreißerwerte“ aufweisen. Die Robustheit der statistischen Analyse wurde vor dem Hintergrund der vermuteten extremen Werte einzelner Personen nicht ausreichend nachgewiesen. Zudem ist wegen des hohen Anteils an Personen ohne epileptische Anfälle (und der fehlenden Präspezifizierung) unklar, ob das negativ binomiale Regressionsmodell die optimale Analyse in der vorliegenden Datensituation darstellt. Aus diesem Grund werden zusätzliche Sensitivitätsanalysen als notwendig angesehen.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Mögliche geeignete Sensitivitätsanalysen könnten die Darstellung der Rate Ratios zu z. B. früheren Zeitpunkten und ggf. die Anwendung</i></p>	<p>Regressionsmodell“ und eine grafische Darstellung der Anfallshäufigkeit über die Zeit.</p> <p>Häufigkeit und Schweregrad epileptischer Anfälle werden vom G-BA als patientenrelevant angesehen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>von Zero-Inflated negativ Binomialmodellen sein. Um beurteilen zu können, inwieweit der beobachtete Unterschied zwischen den Studienarmen durch wenige extreme Werte, also Patientinnen und Patienten mit einer sehr hohen Anfallshäufigkeit, getragen wird, sollte eine graphische Darstellung der Anfallshäufigkeit je Visite (mittels Streudiagramm oder Histogrammen) dargelegt werden, und ggf. eine entsprechende Sensitivitätsanalyse. Ebenfalls sollte die Gesamtzahl der Personenjahre berichtet werden.“</i></p> <p>Anmerkung Servier: Trotz der vollumfänglichen Validität der Ergebnisse der bereits dargestellten Analysen, welche durch unabhängige Reviewer und internationale Experten bestätigt wurden [10], soll den Anmerkungen des G-BA Rechnung getragen werden. Daher wurden für die vorliegende Stellungnahme weitere ergänzende Analysen durchgeführt:</p> <p>Rate Ratio zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungszeit In der Nutzenbewertung durch den G-BA wird die Darstellung der Rate Ratio zu früheren Zeitpunkten als mögliche Sensitivitätsanalyse genannt. Im Folgenden wird die Rate Ratio für den Zeitpunkt der medianen Beobachtungszeit dargestellt. Die mediane Beobachtungsdauer für Anfälle betrug im Vorasidenib-Arm</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt führt dies dazu, dass die Daten zur „Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ trotz methodischer Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>17,61 Monate, unter Placebo betrug sie 13,86 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer über alle Patientinnen und Patienten betrug 471,5 Tage (15,50 Monate). Daher wurde für die Sensitivitätsanalyse der Zyklus verwendet, der der Visite unmittelbar nach 471,5 Tagen entsprach. Falls bei einer Patientin/einem Patienten zu dieser Visite keine Anfallserhebung vorlag – entweder aufgrund einer kürzeren Nachbeobachtungszeit oder wegen einer fehlenden Erhebung – wurde die jüngste verfügbare Visite, zu der eine Anfallserhebung vorlag, vor dem medianen Beobachtungszeitpunkt verwendet.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für die Rate der epileptischen Anfälle zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungsdauer aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)</p> <table border="1" data-bbox="286 1011 1173 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1011 607 1150">I. Endpunkt</th> <th data-bbox="607 1011 871 1150">K. Vorasidenib K.N=168</th> <th data-bbox="871 1011 1173 1150">I. Placebo I.N=163</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1150 607 1254">I. Anzahl Personen mit epileptischem Anfall (%)</td> <td data-bbox="607 1150 871 1254">7.51 (30,4)</td> <td data-bbox="871 1150 1173 1254">7.55 (33,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1254 607 1358">I. Anzahl epileptische Anfälle</td> <td data-bbox="607 1254 871 1358">I. 1.336</td> <td data-bbox="871 1254 1173 1358">I. 3.726</td> </tr> </tbody> </table>	I. Endpunkt	K. Vorasidenib K.N=168	I. Placebo I.N=163	I. Anzahl Personen mit epileptischem Anfall (%)	7.51 (30,4)	7.55 (33,7)	I. Anzahl epileptische Anfälle	I. 1.336	I. 3.726	<p>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.</p>
I. Endpunkt	K. Vorasidenib K.N=168	I. Placebo I.N=163									
I. Anzahl Personen mit epileptischem Anfall (%)	7.51 (30,4)	7.55 (33,7)									
I. Anzahl epileptische Anfälle	I. 1.336	I. 3.726									

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="286 456 607 592">K.Anzahl der Personenjahre bis zum medianen Follow-up-Zeitpunkt</td> <td data-bbox="607 456 871 592">K.188,3</td> <td data-bbox="871 456 1176 592">I.167,8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 592 607 699">I.Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr</td> <td data-bbox="607 592 871 699">I.7,1</td> <td data-bbox="871 592 1176 699">I.22,2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 699 607 842">I.Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr^a [95%-KI]</td> <td data-bbox="607 699 871 842">I.4,7 [2,5; 8,6]</td> <td data-bbox="871 699 1176 842">I.10,9 [5,5; 21,8]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 842 607 1046">I.Rate Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] p-Wert</td> <td data-bbox="607 842 871 1046">K.0,43 [0,18; 0,0489</td> <td data-bbox="871 842 1176 1046">1,00]</td> </tr> </table> <p data-bbox="286 1046 1176 1249">K.a: Negativ binomiales Regressionsmodell. Das Modell enthält die Anzahl an epileptischen Anfällen zu Baseline, die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen als fixe Effekte. Der Logarithmus (zur Basis e) der medianen Beobachtungsdauer wird als Offset-Variable im Modell verwendet. Der mediane Follow-up-Zeitpunkt wird definiert als die Visite, die unmittelbar auf die mediane Beobachtungsdauer aller Studienteilnehmer für den Endpunkt epileptische Anfälle folgt.</p> <p data-bbox="286 1249 1176 1294">I.Datenschnitt: 07.03.2023</p> <p data-bbox="286 1294 1176 1339">I.Original-Outputs sind in der Anlage der Stellungnahme zu finden [14].</p> <p data-bbox="286 1339 1176 1377">I.Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	K.Anzahl der Personenjahre bis zum medianen Follow-up-Zeitpunkt	K.188,3	I.167,8	I.Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr	I.7,1	I.22,2	I.Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ^a [95%-KI]	I.4,7 [2,5; 8,6]	I.10,9 [5,5; 21,8]	I.Rate Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] p-Wert	K. 0,43 [0,18; 0,0489	1,00]	
K.Anzahl der Personenjahre bis zum medianen Follow-up-Zeitpunkt	K.188,3	I.167,8												
I.Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr	I.7,1	I.22,2												
I.Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ^a [95%-KI]	I.4,7 [2,5; 8,6]	I.10,9 [5,5; 21,8]												
I.Rate Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] p-Wert	K. 0,43 [0,18; 0,0489	1,00]												

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Die Sensitivitätsanalyse der Rate der epileptischen Anfälle zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungsdauer zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Vorasidenib. Dies ist konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse. Somit zeigt sich bereits zu diesem deutlich früheren Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Vorasidenib.</p> <p>Zero-Inflated negativ Binomialmodell:</p> <p>/.Zudem wurde ein Zero-Inflated negativ Binomialmodell gemäß der Anforderung des G-BA für die Stellungnahme durchgeführt.</p> <p>/.Tabelle 3: Ergebnisse für die Rate der epileptischen aus Zero-Inflated negativ binomialem Regressionsmodell aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 07.03.2023)</p> <table border="1" data-bbox="286 1059 1176 1340"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1059 607 1163">I.Endpunkt</th> <th data-bbox="607 1059 871 1163">I.Vorasidenib I.N=168</th> <th data-bbox="871 1059 1176 1163">K.Placebo K.N=163</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1163 607 1254">I.Anzahl Personen mit epileptischem Anfall (%)</td> <td data-bbox="607 1163 871 1254">I.53 (31,5)</td> <td data-bbox="871 1163 1176 1254">I.55 (33,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1254 607 1340">/.Anzahl epileptische Anfälle</td> <td data-bbox="607 1254 871 1340">/.1.541</td> <td data-bbox="871 1254 1176 1340">I.5.124</td> </tr> </tbody> </table>	I.Endpunkt	I.Vorasidenib I.N=168	K.Placebo K.N=163	I.Anzahl Personen mit epileptischem Anfall (%)	I.53 (31,5)	I.55 (33,7)	/.Anzahl epileptische Anfälle	/.1.541	I.5.124	
I.Endpunkt	I.Vorasidenib I.N=168	K.Placebo K.N=163									
I.Anzahl Personen mit epileptischem Anfall (%)	I.53 (31,5)	I.55 (33,7)									
/.Anzahl epileptische Anfälle	/.1.541	I.5.124									

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="286 456 607 576">I. Anzahl der Personenjahre bis zum medianen Follow-up-Zeitpunkt</td> <td data-bbox="607 456 871 576">I. 259,8</td> <td data-bbox="871 456 1176 576">K. 211,4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 576 607 667">II. Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr</td> <td data-bbox="607 576 871 667">I. 5,9</td> <td data-bbox="871 576 1176 667">K. 24,2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 667 607 794">I. Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr^a [95%-KI]</td> <td data-bbox="607 667 871 794">I. 4,4 [2,3; 8,3]</td> <td data-bbox="871 667 1176 794">K. 12,6 [5,4; 29,3]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 794 607 954">I. Rate Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="607 794 1176 954"> I. 0,35 [0,13; 0,0368 </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 954 1176 1225"> <p>I.a: Zero-Inflated negativ binomiales Regressionsmodell. Das Modell enthält die Anzahl an epileptischen Anfällen zu Baseline, die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen als fixe Effekte. Der Logarithmus (zur Basis e) der Nachbeobachtungszeit wird als Offset-Variable im Modell verwendet.</p> <p>K. Datenschnitt: 07.03.2023</p> <p>K. Original-Outputs sind in der Anlage der Stellungnahme zu finden [14].</p> <p>I. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="286 1225 1176 1394"> <p>Die Sensitivitätsanalyse der Rate der epileptischen Anfälle mittels Zero-Inflated negativ binomiale Regressionsmodell zeigt konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse. Der Vorteil für Vorasidenib</p> </td> </tr> </table>	I. Anzahl der Personenjahre bis zum medianen Follow-up-Zeitpunkt	I. 259,8	K. 211,4	II. Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr	I. 5,9	K. 24,2	I. Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ^a [95%-KI]	I. 4,4 [2,3; 8,3]	K. 12,6 [5,4; 29,3]	I. Rate Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] p-Wert	I. 0,35 [0,13; 0,0368		<p>I.a: Zero-Inflated negativ binomiales Regressionsmodell. Das Modell enthält die Anzahl an epileptischen Anfällen zu Baseline, die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen als fixe Effekte. Der Logarithmus (zur Basis e) der Nachbeobachtungszeit wird als Offset-Variable im Modell verwendet.</p> <p>K. Datenschnitt: 07.03.2023</p> <p>K. Original-Outputs sind in der Anlage der Stellungnahme zu finden [14].</p> <p>I. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>			<p>Die Sensitivitätsanalyse der Rate der epileptischen Anfälle mittels Zero-Inflated negativ binomiale Regressionsmodell zeigt konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse. Der Vorteil für Vorasidenib</p>			
I. Anzahl der Personenjahre bis zum medianen Follow-up-Zeitpunkt	I. 259,8	K. 211,4																		
II. Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr	I. 5,9	K. 24,2																		
I. Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ^a [95%-KI]	I. 4,4 [2,3; 8,3]	K. 12,6 [5,4; 29,3]																		
I. Rate Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] p-Wert	I. 0,35 [0,13; 0,0368																			
<p>I.a: Zero-Inflated negativ binomiales Regressionsmodell. Das Modell enthält die Anzahl an epileptischen Anfällen zu Baseline, die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen als fixe Effekte. Der Logarithmus (zur Basis e) der Nachbeobachtungszeit wird als Offset-Variable im Modell verwendet.</p> <p>K. Datenschnitt: 07.03.2023</p> <p>K. Original-Outputs sind in der Anlage der Stellungnahme zu finden [14].</p> <p>I. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>																				
<p>Die Sensitivitätsanalyse der Rate der epileptischen Anfälle mittels Zero-Inflated negativ binomiale Regressionsmodell zeigt konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse. Der Vorteil für Vorasidenib</p>																				

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber Placebo hinsichtlich der Rate an epileptischen Anfällen pro Personenjahr ist statistisch signifikant (Rate Ratio [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,35 [0,13; 0,94]; p=0,0368). Somit zeigten Patientinnen und Patienten, welche mit Vorasidenib behandelt wurden, eine um 65% niedrigere Rate an epileptischen Anfällen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten unter Placebo. Diese vom G-BA geforderte Methode bestätigt darüber hinaus die Validität und Ergebnisse der vorgelegten Sensitivitätsanalysen zu den Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall.</p> <p>Grafische Darstellung der Anfallshäufigkeit:</p> <p>Die nachfolgende Abbildung 1 enthält eine grafische Darstellung der Anzahl der Anfälle im Zeitverlauf.</p> <p>Die Darstellung bezieht sich auf Personen mit mind. 1 Anfall zum Datenschnitt vom 07. März 2023.</p>	

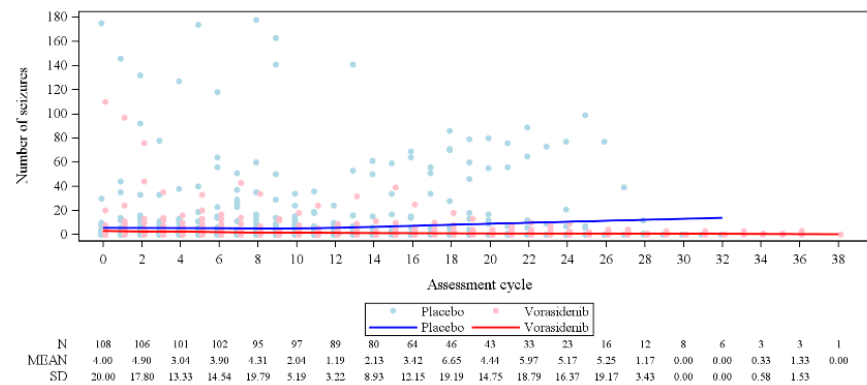


Abbildung 1: Darstellung der Anfallshäufigkeit über die Zeit für Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall (Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Es wird ersichtlich, dass zu jedem Auswertungszyklus die Analyse zu einem deutlich größeren Anteil auf Patientinnen und Patienten mit einer moderaten Anzahl von Anfällen beruht und damit nur wenige Personen mit einer höheren Anzahl von Anfällen eingehen. Dadurch wird deutlich, dass die statistisch signifikanten Vorteile unter der Behandlung mit Vorasidenib nicht auf wenige Personen mit vielen epileptischen Anfällen zurückzuführen sind, sondern die Anzahl von epileptischen Anfällen pro Person im Vorasidenib-Arm relativ konstant bleibt, während im Placebo-Arm die Häufigkeit der Anfälle pro Person zunimmt. (Anmerkung: Die graphische Darstellung des FAS würde aufgrund gleicher Datenpunkte identisch aussehen, daher wurde auf die Darstellung hier verzichtet.)

Gesamtzahl der Personenjahre:

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Dossier wird der statistisch signifikante Vorteil der Vorasidenib-Behandlung als Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr sowie als Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr bei Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode berichtet. Gemäß den-G-BA-Forderungen in der Nutzenbewertung wird die Gesamtzahl der Personenjahre ergänzt. Die Gesamtzahl der Personenjahre lag für Hauptanalyse zu den epileptischen Anfällen (FAS) im Vorasidenib-Arm bei 259,8 Personenjahren und im Placebo-Arm bei 211,4 Personenjahren.</p> <p>Fazit Servier:</p> <p>Aufgrund der umfassenden Erläuterungen ist der Endpunkt epileptische Anfälle als valide einzustufen. Mit Vorasidenib werden statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in validen und patientenrelevanten Endpunkten erzielt, die auch von indikationserfahrenen Klinikerinnen und Klinikern anerkannt werden. Neben der Hauptanalyse ist insbesondere die ergänzende Analyse „Rate der epileptischen Anfälle bei Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode“ valide dargelegt und damit ebenfalls in die Ableitung des Zusatznutzens einzubeziehen.</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben den im Dossier dargestellten Ergebnissen, welche bereits eine vollumfängliche Validität aufweisen, bestätigen die ergänzenden, durch den G-BA geforderten, Analysen den statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Patientinnen und Patienten unter Vorasidenib-Behandlung. Die vom G-BA geforderte Angabe der Gesamtzahl der Personenjahre wurde nachgeliefert und ist zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Somit bestätigen alle im Dossier enthaltenen und vom G-BA nachgeforderten Informationen und Analysen die Validität des Endpunkts und den signifikanten Vorteil durch Vorasidenib. (Zur Information: alle Original-Outputs sind in der Anlage zur Stellungnahme unter „Volltexte“ verfügbar [14].)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Servier: Die Ergebnisse zum Endpunkt epileptische Anfälle sind zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen und zu berücksichtigen. Auf Basis der Ergebnisse zu den Raten der epileptischen Anfälle ist ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten unter Vorasidenib-Behandlung abzuleiten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.S. 28 Z. 7 ff	<p>Epileptische Anfälle – Einfluss der epileptischen Anfälle auf die Lebensqualität</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: „Der Endpunkt „FACT-Br“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</p> <p>Anmerkung Servier: Der Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain (FACT-Br) wird vom G-BA in der Nutzenbewertung grundsätzlich als valides und patientenrelevantes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität berücksichtigt. In die Bewertung des Zusatznutzens fließen in Bezug auf den FACT-Br jedoch nur die Ergebnisse für die Gesamtpopulation ein.</p> <p>Eine ergänzende Analyse für Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen wurde nicht berücksichtigt. Für die Subskala FACT-BrS zeigt sich in dieser Analyse bei Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Vorasidenib gegenüber Placebo (Hazard Ratio [HR] [95%-KI] 0,33 [0,11; 0,96]; p=0,0332). In Abbildung 2 ist die Kaplan-Meier-</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 9:</i></p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain (FACT-Br)</p> <p>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.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 7f:</i></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Epileptische Anfälle</p> <p>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</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Kurve zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte der FACT-BrS dargestellt.</p> <p>Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte der FACT-BrS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023) Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Anhand der FACT-BrS wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität hinsichtlich spezifischer Aspekte für primäre Hirntumore erfasst. Die FACT-BrS enthält unter anderem Fragen zur Konzentration, Seh-, Hör- und verbalen Kommunikationsfähigkeit oder der selbsteingeschätzten Fahrtauglichkeit. Somit ist dieser spezifische</p>	<p>beziehungsweise Prüfarzte beurteilt. Zudem wird die Anfallsaktivität über Veränderungen in der Einnahme antiepileptischer Medikamente (Häufigkeit der Einnahme; Dosierung) erfasst.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragebogen im vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer Relevanz.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen sind durch die zugrundeliegende Tumorerkrankung in besonderem Maße belastet. Epileptische Anfälle stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet ein häufiges und schwerwiegendes Symptom dar, das die Lebensqualität mit am stärksten negativ beeinflusst [15, 16]. Das Auftreten von epileptischen Anfällen sowie die Nebenwirkungen der erforderlichen antiepileptischen Medikation, die zur Kontrolle der Anfälle benötigt wird, können die Betroffenen stark belasten und in ihrem privaten und beruflichen Alltag einschränken [12]. Im Hinblick auf ihre Mobilität werden Betroffene aufgrund fehlender Kraftfahreignung vor Herausforderungen gestellt. Bedingt durch ein erhöhtes Verletzungsrisiko kann darüber hinaus die Ausübung bestimmter Berufe erschwert sein. Des Weiteren verzichten Patientinnen und Patienten vielfach auf verschiedene Freizeitaktivitäten, unter anderem aufgrund eines erhöhten Ertrinkungsrisikos [17].</p> <p>In der Studie INDIGO wurde die Häufigkeit und die Schwere von epileptischen Anfällen über tägliche Einträge in ein Anfallstagebuch von den Patientinnen und Patienten erfasst. Zur Analyse des</p>	<p>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 Personennjahre sollten ergänzt werden.</p> <p>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.</p> <p>Häufigkeit und Schweregrad epileptischer Anfälle werden vom G-BA als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten erfassen mit den Patiententagebüchern die Anzahl epileptischer Anfälle, deren</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkts wurden die Raten der Anfälle in den Behandlungsgruppen verglichen. In der Studie INDIGO traten unter Placebo mehr als dreimal so viele epileptische Anfälle auf als unter Vorasidenib. Im Vorasidenib-Arm wurden von 53 Personen insgesamt 1.541 epileptische Anfälle, im Placebo-Arm wurden von 55 Personen dagegen insgesamt 5.124 epileptische Anfälle berichtet. Der Vorteil für Vorasidenib gegenüber Placebo hinsichtlich der Rate an epileptischen Anfällen pro Personenjahr war statistisch signifikant (Rate Ratio [95%-KI]: 0,35 [0,12; 0,99]; p=0,0472) und die Rate an epileptischen Anfällen war damit unter Vorasidenib um 65% niedriger. Der beträchtliche Vorteil von Vorasidenib ist besonders hervorzuheben, da der signifikante Effekt auf die Anfallssymptomatik trotz der uneingeschränkten Anpassung der spezifischen antiepileptischen Medikation zu beobachten war.</p> <p>Dieser erhebliche Vorteil zugunsten von Vorasidenib konnte durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt werden, in der nur Patientinnen und Patienten betrachtet wurden, welche überhaupt von epileptischen Anfällen betroffen waren. Für die Rate der epileptischen Anfälle zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vorasidenib gegenüber Placebo (Rate Ratio [95%-KI] 0,36 [0,14; 0,89]; p=0,0263). Die Rate der epileptischen</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anfälle pro Personenjahr ist für Patientinnen und Patienten mit Anfällen somit um 64% niedriger als im Placebo-Arm.</p> <p>Wie bereits oben beschrieben, stehen Patientinnen und Patienten, die von epileptischen Anfällen betroffen sind, unter einer besonderen Belastung. Für diese Patientinnen und Patienten wurde daher bereits in Modul 4 A eine gesonderte Analyse der Lebensqualität gezeigt. Für die Analyse wurde der vom G-BA als patientenrelevant und valide eingestufte Fragebogen FACT-Br herangezogen. Wie die Ergebnisse der Studie INDIGO zur FACT-BrS belegen, verringert Vorasidenib bei Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen die erkrankungsspezifischen Belastungen und erhöht somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Placebo. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall steht im Einklang mit den positiven Effekten von Vorasidenib in Bezug auf die Rate an epileptischen Anfällen. Der statistisch signifikante Vorteil für Vorasidenib in der FACT-BrS bei Patientinnen und Patienten mit mind. 1 epileptischen Anfall bestätigt, dass die niedrigere Rate der epileptischen Anfälle unter Vorasidenib auch eine deutlich spürbare Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen bewirkt.</p>	<p>INDIGO insgesamt nur bei ca. einem Drittel der Studienteilnehmenden bezogen auf beide Studienarme auf.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt führt dies dazu, dass die Daten zur „Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ trotz methodischer Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung Servier: Die positiven Ergebnisse in der Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	
Tumorvolumen		
I.S. 20 /Z. 18 ff	<p>Tumorvolumen – Zusammenhang: epileptische Anfälle und Tumorvolumen</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Der Endpunkt „Tumorwachstum“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.“</i></p> <p>Anmerkung Servier: Die Ergebnisse der Studie INDIGO belegen, dass die Behandlung mit Vorasidenib zu einer Stabilisierung bzw. Reduktion des Tumorvolumens im Vergleich zu einer Zunahme des Tumorvolumens im Placebo-Arm führt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant und klinisch relevant</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 8f:</i></p> <p>Tumorvolumen</p> <p>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.</p>

<p>zugunsten von Vorasidenib (Hedges' g [95% KI]: -0,8 [-1,35; -0,25]; p=0,0045).</p> <p>Servier hat in Modul 4 A anhand einer Korrelationsanalyse den Zusammenhang zwischen Tumorzvolumen und Symptomatik gezeigt. Es wurde ein MMRM angewandt, um zu beurteilen, ob es im Beobachtungszeitraum der Studie eine Beziehung zwischen der Anzahl von Anfällen und dem Tumorzvolumen gibt. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit von epileptischen Anfällen und der Größe des Tumors (Korrelationskoeffizient 0,7; p=0,007). Die Daten der Studie INDIGO verdeutlichen damit den Einfluss des Tumorzvolumens auf patientenrelevante Symptome. Diese Korrelation unterstreicht die direkte Patientenrelevanz des Endpunkts Tumorzvolumen. Eine Zunahme der Größe des Tumors ist für die Patientinnen und Patienten durch eine Zunahme von epileptischen Anfällen direkt spürbar. Wie der G-BA in der Nutzenbewertung des vorliegenden Verfahrens für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ angemerkt hat, ist eine Krankheitsprogression verbunden mit einer Symptomatik als patientenrelevant zu bewerten.</p> <p>Fazit Servier: Aufgrund der Korrelation des Tumorzvolumens mit epileptischen Anfällen ist der Endpunkt als patientenrelevant zu erachten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Servier: Der Endpunkt „Tumorzvolumen“ ist als patientenrelevanter Endpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Für</p>	<p>Angesichts zunehmend hoher Anteile an fehlenden Werten im Studienverlauf werden die Ergebnisse zu Zyklus 13 betrachtet, zu dem Tumorzvolumenmessungen 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 Tumorzvolumens unter Vorasidenib im Vergleich zu Placebo. Diese Ergebnisse zur Veränderung des Tumorzvolumens werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Da es sich um klinisch relevante Ergebnisse handelt, werden diese ergänzend dargestellt.</p>
--	--

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das „ Tumorwachstum “ ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vorasidenib.	
S. 20 i.Z. 18 ff	<p>Tumorvolumen – Zusammenhang: Tumorvolumen bzw. Tumorwachstum und Gesamtüberleben</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Der Endpunkt „Tumorwachstum“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.“</i></p> <p>Anmerkung Servier: Bei Patientinnen und Patienten mit diffusen IDH-mutierten Gliomen WHO-Grad 2 liegt das mittlere Überleben bei ca. zehn Jahren [5]. Aufgrund dieser vergleichsweise hohen Lebenserwartung lassen sich Therapieeffekte in Bezug auf das Gesamtüberleben in klinischen Studien nur bei sehr langer Studienlaufzeit abbilden. Somit sind Studienergebnisse zum Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Umständen von begrenzter Aussagekraft. Der Einfluss einer Therapie auf das Gesamtüberleben kann im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch über Endpunkte abgeschätzt werden, die mit dem Gesamtüberleben korrelieren. Diese Endpunkte – zu denen auch das Tumorvolumen bzw. das Tumorwachstum zählen – sind als patientenrelevant zu erachten.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 8f:</i></p> <p>Tumorvolumen</p> <p>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.</p> <p>Angesichts zunehmend hoher Anteile an fehlenden Werten im Studienverlauf werden die Ergebnisse zu Zyklus 13 betrachtet, zu dem Tumorvolumenmessungen 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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Zusammenarbeit mit einem internationalen Expertenteam wurde von Servier eine gezielte Literaturrecherche durchgeführt, die dazu diente, den Zusammenhang zwischen Tumorzunahme bzw. Tumorzunahme und klinischen Endpunkten – insbesondere dem Gesamtüberleben – bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Gliom mit WHO-Grad 2 zu untersuchen. Die Ergebnisse werden in Kürze publiziert [18]. Insgesamt wurden 28 geeignete Studien mit insgesamt 11.510 Patientinnen und Patienten identifiziert. In den meisten Studien (89%, n=25/28) wurde das Tumorzunahme untersucht, in einer Studie (4%) wurde der Tumordurchmesser erfasst und fünf Studien (18%) berücksichtigten die Tumorzunahmerate. Signifikante Assoziationen zeigten sich zwischen dem residualen Tumorzunahme bzw. der Tumorzunahmerate sowie dem Gesamtüberleben in 86% (n=18/21) der hierfür relevanten Studien. Die identifizierte Literatur legt somit eine konsistente Evidenzlage dar, die auf eine starke Korrelation zwischen dem Tumorzunahme bzw. der Tumorzunahmerate und dem Gesamtüberleben schließen lässt. (Zur Information: Das Manuskript ist in der Anlage zur Stellungnahme unter „Volltexte“ abgelegt [18].)</p>	<p>Vergleich zu Baseline eine statistisch signifikante geringere Zunahme des Tumorzunahmes unter Vorasidenib im Vergleich zu Placebo. Diese Ergebnisse zur Veränderung des Tumorzunahmes werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Da es sich um klinisch relevante Ergebnisse handelt, werden diese ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit Servier: Aufgrund der Korrelation des Tumorzvolumens bzw. der Tumorzvolumensrate mit dem Gesamtüberleben ist der Endpunkt als patientenrelevant zu erachten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Servier: Der Endpunkt „Tumorzvolumen“ ist als patientenrelevanter Endpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Für das „Tumorzvolumen“ ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vorasidenib.</p>	
Progressionsfreies Überleben		
I.S. 17 I.Z. 22 ff	<p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz des „PFS nach BIRC“ und unklarer Patientenrelevanz des „PFS nach prüfärztlicher Einschätzung“ nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Anmerkung Servier: Der primäre Endpunkt der Studie INDIGO war die Beurteilung des progressionsfreien Überlebens nach BIRC (anhand modifiziertem</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 6:</i></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Response Assessment in Neuro Oncology – Low-Grade Glioma [RANO-LGG]). Mit der Verwendung der modifizierten RANO-LGG-Kriterien zur Beurteilung des Progresses wird eine standardisierte und einheitliche Beurteilung der Tumore anhand objektiver Kriterien gewährleistet. Damit ist der Endpunkt als valide einzuschätzen.</p> <p>Eine Krankheitsprogression führt bei Patientinnen und Patienten mit diffusum IDH-mutiertem Gliom WHO-Grad 2 zu einer Neubewertung der patientenindividuellen Behandlungsstrategie, was gleichbedeutend mit einer erneuten Operation und der Einleitung einer aggressiven Radiotherapie und darauffolgender Chemotherapie mit entsprechenden Nebenwirkungen sein kann. Zusätzlich stellt die Angst vor dem Fortschreiten einer Tumorerkrankung eine wesentliche Belastung für die Betroffenen dar. Patientinnen und Patienten, die von einem Rückfall bzw. Progress des Tumors erfahren, sind starken psychosozialen Belastungen ausgesetzt [19].</p> <p><u>Korrelation mit epileptischen Anfällen:</u> Mehrere Studien zeigen, dass eine Korrelation zwischen Progression bzw. Zunahme der Tumordynamik und der Schwere und Häufigkeit von epileptischen Anfällen besteht [20-22]. Im vorliegenden Dossier wurde der Einfluss des Tumolvolumens auf patientenrelevante</p>	<p>durch ein verblindetes, unabhängiges Reviewkomitee (BIRC) gemäß modifiziertem Response Assessment for Neuro-Oncology for Low-Grade Gliomas (RANO-LGG).</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vorasidenib im Vergleich zu Placebo.</p> <p>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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptome anhand einer Korrelationsanalyse belegt. Diese Analyse basierend auf den Daten der Studie INDIGO bestätigt die in der Literatur berichtete Korrelation zwischen der Größe des Tumors und der Häufigkeit von epileptischen Anfällen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet zeigt sich damit, dass eine Krankheitsprogression mit einer patientenrelevanten Symptomatik – den epileptischen Anfällen – in Zusammenhang steht.</p> <p><u>Korrelation mit dem Gesamtüberleben:</u> Zusätzlich besteht bei Patientinnen mit Gliom eine Korrelation zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben (gezeigt in den Studien EORTC 26951 und RTOG 9402 für Oligodendrogliome [23, 24]). Damit stellt der Endpunkt progressionsfreies Überleben eine adäquate Alternative zum Gesamtüberleben dar.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird das progressionsfreie Überleben als valide erhobener und patientenrelevanter Endpunkt erachtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Servier: Das progressionsfreie Überleben sollte als patientenrelevanter Endpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden. Für das „ progressionsfreie Überleben “ ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Vorasidenib.	
Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext		
S. 60 Z. 14 ff	<p>Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„In der Gesamtschau ist die Übertragbarkeit der vorgelegten Daten aus der Studie INDIGO auf den deutschen Versorgungskontext unklar, da für einen relevanten Teil der Studienpopulation (alle Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre) die Geeignetheit für eine „Watch & Wait“-Strategie nicht geklärt ist.“</i></p> <p>Anmerkung Servier: Patientinnen und Patienten mit IDH1- oder IDH2-mutiertem WHO-Grad 2 Astrozytom oder Oligodendrogliom und günstigen prognostischen Faktoren kann nach einer chirurgischen Intervention gemäß den derzeit in Überarbeitung befindlichen deutschen Leitlinien eine Watch-and-Wait-Strategie angeboten werden [5, 25]. Die Einschätzung, ob eine Patientin/ein Patient für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet ist, erfolgt durch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 5:</i></p> <p>zur Patientenpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:</p> <p>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 Tumorresektion (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 ≥ 40 Jahre, subtotale Resektion, neurologische Symptome und unkontrollierbare epileptische Anfälle (mindestens 3 Medikamente und mindestens eine Kombinationstherapie) genannt.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenindividueller Faktoren. Die Therapiestrategie ist multifaktoriell bedingt und darauf ausgerichtet, das Ziel einer maximalen Tumorkontrolle gegen mögliche neurotoxische Effekte einer Radiochemotherapie abzuwägen – insbesondere vor dem Hintergrund der vergleichsweise hohen Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dabei wird das Nutzen-Risiko-Profil adjuvanter Therapien in der vorliegenden Therapiesituation nach wie vor kontrovers diskutiert. Bezüglich der Eignung für eine Watch-and-Wait-Strategie erfolgt die Einschätzung des behandelnden ärztlichen Personals patientenindividuell und kann in der klinischen Praxis von den Leitlinienempfehlungen abweichen. Für den deutschen Versorgungskontext liegen Daten zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen aus dem LoG-Glio-Register vor [26]. Hier zeigt sich, dass in der klinischen Praxis in Bezug auf eine adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahren häufig eine Diskrepanz zu den Leitlinienempfehlungen besteht: Das Alter wird von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten in der klinischen Praxis nicht als starkes Kriterium bei der Entscheidung für oder gegen eine Watch-and-Wait-Strategie angesehen. In multivariaten Modellen war das Alter allein kein unabhängiger Prädiktor in Bezug auf die</p>	<p>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.</p> <p>Die Fachgesellschaften haben in der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung dargelegt, dass ein Alter von ≥ 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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieentscheidung [26]. Wie in Modul 3 A und Modul 4 A des vorliegenden Dossiers dargelegt, ist die häufig verwendete Altersgrenze von 40 Jahren derzeit Gegenstand von Diskussionen. In der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Behandlungsleitlinie aus dem Jahr 2025 stellt der Allgemeinzustand den primären Faktor für die Entscheidung der adjuvanten Therapie dar, der Altersschwellenwert von 40 Jahren hingegen spielt keine Rolle mehr [27].</p> <p>Weitere Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit IDH1- oder IDH2-mutiertem Gliom in der klinischen Praxis liefert das Härtefallprogramm zu Vorasidenib (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV)-Anzeigenummer: 4100161) [28]. Das Härtefallprogramm startete in Deutschland am 22.05.2024 und endete mit der Marktverfügbarkeit von Vorasidenib am 15.11.2025. (Zur Information: Da das Härtefallprogramm bereits abgeschlossen ist, wird es nicht mehr auf der Liste der aktuell laufenden und bestätigten Arzneimittel-Härtefallprogramme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aufgeführt).</p> <p>Ein Härtefallprogramm ermöglicht einen frühen Zugang zu Arzneimitteln in Indikationen mit hohem therapeutischen Bedarf.</p>	<p>makroskopische Komplettresektion der im Bild sichtbaren Veränderungen.</p> <p>Die Studienpopulation der Studie INDIGO wird bezüglich der Eignung für eine Watch and Wait Strategie somit vom G-BA als adäquat eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein wesentliches Einschlusskriterium in das Härtefallprogramm zu Vorasidenib war, dass die Patientinnen und Patienten – entsprechend dem aktuellen Label – nicht unmittelbar eine Radiochemotherapie benötigten. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Anhang 2 dargestellt.</p> <p>Die Betreuung des Härtefallprogramms, sowie die Bereitstellung und Pflege der Registrierungsplattform, erfolgte durch die externe Agentur Bionical Emas. Die Patientendaten zum Einschluss der Patientinnen und Patienten in das deutsche Härtefallprogramm zu Vorasidenib wurden von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten bereitgestellt.</p> <p>Insgesamt wurden 422 Patientinnen und Patienten aus 67 Krankenhäusern in Deutschland in das Härtefallprogramm eingeschlossen. Die nachfolgenden Daten beziehen sich nur auf Patientinnen und Patienten mit einem IDH-mutierten Grad 2 Oligodendrogliom oder Astrozytom.</p> <p>Bei Registrierung in das Härtefallprogramm waren 227 eingeschlossene Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 39 Jahre alt, wohingegen 173 Patientinnen und Patienten 40 Jahre oder älter waren. Weitere Patientencharakteristika sowie</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<p>Informationen zur letzten chirurgischen Intervention sind in Tabelle 4 aufgeführt.</p> <p>Tabelle 4: Patientencharakteristika nach Altersgruppen im deutschen Härtefallprogramm zu Vorasidenib</p> <table border="1" data-bbox="291 710 1153 1082"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Altersgruppe</th> </tr> <tr> <th>18-39 Jahre (n=227)</th> <th>≥40 Jahre (n=173)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Art der letzten chirurgischen Intervention</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Komplettresektion (>95%)</td> <td>53%</td> <td>44%</td> </tr> <tr> <td> Subtotale Resektion (50-95%)</td> <td>30%</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td> Partielle Resektion (<50%)</td> <td>6%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td> Biopsie</td> <td>9%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>Astrozytom/Oligodendrogliom</td> <td>63%/37%</td> <td>50%/50%</td> </tr> <tr> <td>Anteil weiblicher Patientinnen</td> <td>47,3%</td> <td>41,6%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Daten des deutschen Härtefallprogramms für Vorasidenib zeigen deutlich, dass die Therapieentscheidung bei IDH-mutiertem Grad 2 Oligodendrogliom oder Astrozytom auf patientenindividuellen Faktoren beruht. Weder ein Alter >40 Jahren noch das Vorliegen eines Resttumors oder die Kombination von beidem werden in der klinischen Praxis von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten somit</p>		Altersgruppe		18-39 Jahre (n=227)	≥40 Jahre (n=173)	Art der letzten chirurgischen Intervention			Komplettresektion (>95%)	53%	44%	Subtotale Resektion (50-95%)	30%	40%	Partielle Resektion (<50%)	6%	5%	Biopsie	9%	10%	Astrozytom/Oligodendrogliom	63%/37%	50%/50%	Anteil weiblicher Patientinnen	47,3%	41,6%	
	Altersgruppe																											
	18-39 Jahre (n=227)	≥40 Jahre (n=173)																										
Art der letzten chirurgischen Intervention																												
Komplettresektion (>95%)	53%	44%																										
Subtotale Resektion (50-95%)	30%	40%																										
Partielle Resektion (<50%)	6%	5%																										
Biopsie	9%	10%																										
Astrozytom/Oligodendrogliom	63%/37%	50%/50%																										
Anteil weiblicher Patientinnen	47,3%	41,6%																										

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als generelle Ausschlusskriterien für eine Behandlung mit Vorasidenib erachtet.</p> <p>In der Studie INDIGO ist die Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Watch-and-Wait-Strategie durch die Ein- und Ausschlusskriterien sichergestellt. Die individuell günstige Prognose der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten begründet sich durch das Vorliegen von WHO-Grad 2, fehlende Kontrastmittelanreicherung in der Magnetresonanztomografie (MRT), guten Allgemeinzustand, die Abwesenheit von Hochrisikomerkmale (z. B. Beteiligung des Hirnstamms, tumorbedingte und klinisch relevante funktionelle oder neurokognitive Defizite sowie unkontrollierte epileptische Anfälle) sowie langsames Tumorwachstum, so dass in der Gesamtschau nach Einschätzung des ärztlichen Prüfungspersonals weiterhin keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie erforderlich war.</p> <p>Fazit Servier: Wie die Daten aus dem LoG-Glio-Register und dem deutschen Härtefallprogramm zu Vorasidenib belegen, werden Faktoren wie Alter ≥ 40 Jahre, Vorliegen eines Resttumors oder eine Kombination von beidem in der klinischen Praxis nicht als alleinige Entscheidungskriterien für die Behandlung von Patientinnen und</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit IDH-mutiertem Grad 2 Oligodendrogliom oder Astrozytom erachtet.</p> <p>Aus den aktuellen Daten für den deutschen Versorgungskontext ist ersichtlich, dass die Therapieentscheidung bezüglich einer Watch-and-Wait-Strategie in der klinischen Praxis – insbesondere im Hinblick auf das Alter – von den Empfehlungen der aktuellen, derzeit in Überarbeitung befindlichen Leitlinien abweicht. Die Therapieentscheidung zur Behandlung von IDH-mutierten Grad 2 Oligodendrogliomen oder Astrozytomen wird auf patientenindividueller Basis getroffen. Dies wurde in der Studie INDIGO berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Servier: Die Daten der Studie INDIGO sind somit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	
Datenschnitte		
S. 33	<p>Datenschnitte</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Für den 4. Datenschnitt vom 06.09.2023 liegt kein Studienbericht vor. Die Entscheidung des pU, Auswertungen zu den</i></p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 5:</i> Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum 3. Datenschnitt vom 7. März 2023 (Datenschnitt zur Entblindung;</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Sicherheitsendpunkten für das Dossier lediglich zum 4., nicht aber zum 3. Datenschnitt vorzulegen, ist nicht nahvollziehbar. Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit sollten prinzipiell basierend auf dem gleichen Datenschnitt ausgewertet werden.“</i></p> <p>Anmerkung Servier: Der 4. Datenschnitt zum 06.09.2023 wurde aufgrund der längeren Beobachtungszeit als maßgeblicher Datenschnitt zu Bewertung der Sicherheit erachtet. Die Erfassung der UE über den Zeitpunkt des 3. Datenschnitts hinaus stellt einen Informationsgewinn dar und ist aus Sicht von Servier bewertungsrelevant.</p> <p>Zudem wurden im Anhang 4-G alle Analysen zu den Sicherheitsendpunkten für den Datenschnitt der geplanten Interimanalyse 2 (2. Datenschnitt: 06.09.2022) eingereicht. Aufgrund der unmittelbaren zeitlichen Nähe zu den eingereichten Datenschnitten wurden keine Analysen zur Sicherheit zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 vorgelegt, da von diesen Analysen kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber den eingereichten Datenschnitten zu erwarten war.</p> <p>Wie bereits in der Nutzenbewertung durch den G-BA beschrieben, ist anhand der sich kaum verändernden Ereigniszahlen zwischen dem Datenschnitt vom 07.03.2023 (3. Datenschnitt) und dem</p>	<p>ausschließlich Wirksamkeitsendpunkte) und zum 4. Datenschnitt vom 6. September 2023 (nur Sicherheitsendpunkte) vor.</p> <p>Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Sicherheitsdaten zum für die Nutzenbewertung relevanten 3. Datenschnitt vom 7. März 2023 vorgelegt.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 9/10:</i></p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p> <p>In der Studie INDIGO trat bei nahezu allen Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und bei 95,1 % der Patientinnen und</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	<p>06.09.2023 (4. Datenschnitt) nicht davon auszugehen, dass Ereigniszeitanalysen zum 3. Datenschnitt abweichende Ergebnisse zeigen würden.</p> <p>In der folgenden Tabelle 5 werden die Gesamtraten der UE zum 3. Datenschnitt (07.03.2023) und dem 4. Datenschnitt (06.09.2023) gegenübergestellt, um zu veranschaulichen, dass sich die Ereigniszahlen nur geringfügig unterscheiden.</p> <p>Tabelle 5: Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 07.03.2023 und 06.09.2023)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Vorasicidenib</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Datenschnitt</td> <td>07.03.2023</td> <td>06.09.2023</td> <td>07.03.2023</td> <td>06.09.2023</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>165/167 (98,8)</td> <td>165/167 (98,8)</td> <td>155/163 (95,1)</td> <td>155/163 (95,1)</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>20/167 (12,0)</td> <td>21/167 (12,6)</td> <td>10/163 (6,1)</td> <td>10/163 (6,1)</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3</td> <td>45/167 (28,1)</td> <td>47/167 (28,1)</td> <td>26/163 (16,0)</td> <td>26/163 (16,0)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	Datenschnitt	07.03.2023	06.09.2023	07.03.2023	06.09.2023	UE	165/167 (98,8)	165/167 (98,8)	155/163 (95,1)	155/163 (95,1)	SUE	20/167 (12,0)	21/167 (12,6)	10/163 (6,1)	10/163 (6,1)	Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3	45/167 (28,1)	47/167 (28,1)	26/163 (16,0)	26/163 (16,0)	<p>Patienten im Placebo-Arm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE)</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil.</p> <p>Therapieabbrüche wegen UE</p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen keine Daten vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt sich durch die Behandlung mit Vorasicidenib ein Nachteil bei den schweren UE. Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen keine Daten vor.</p>
Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo																												
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)																											
Datenschnitt	07.03.2023	06.09.2023	07.03.2023	06.09.2023																											
UE	165/167 (98,8)	165/167 (98,8)	155/163 (95,1)	155/163 (95,1)																											
SUE	20/167 (12,0)	21/167 (12,6)	10/163 (6,1)	10/163 (6,1)																											
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3	45/167 (28,1)	47/167 (28,1)	26/163 (16,0)	26/163 (16,0)																											

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	UE, die zum Therapieabbruch führten	7/167 (4,2)	8/167 (4,8)	2/163 (1,2)	2/163 (1,2)	
Original-Outputs sind in der Anlage der Stellungnahme zu finden [14]. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						
<p>Fazit Servier:</p> <p>Die Analysen zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 zeigen konsistente Ergebnisse zum 4. Datenschnitt vom 06.09.2023.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Servier: Keine Änderung.</p>						
Verzerrungspotenzial der Studie INDIGO						
S. 37 ff	<p>Verzerrungspotenzial der Studie INDIGO</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Datenschnitte als unklar eingeschätzt. Als Begründung werden in Tabelle 7 der Nutzenbewertung folgende Gründe angegeben:</i></p>				<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 5:</i></p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Der pU legt keine Auswertungen für die Sicherheitsendpunkte zum 3. Datenschnitt vor.</i> - <i>Fehlende Angaben zur Begleitmedikation zum 3. und 4. Datenschnitt.</i> - <i>Angaben zum Patientenfluss fehlen“</i> <p>Anmerkung Servier: Für den 3. Datenschnitt wurden keine Auswertungen zu den Sicherheitspunkten vorgelegt, da der 4. Datenschnitt zum 06.09.2023 aufgrund der längeren Beobachtungszeit als maßgeblicher Datenschnitt zu Bewertung der Sicherheit erachtet wurde. Anhand der ähnlichen Ereigniszahlen des 2. und 4. Datenschnitts war zudem nicht davon auszugehen, dass der 3. Datenschnitt einen Informationsgewinn darstellen würde.</p> <p>Mit der Stellungnahme werden in Tabelle 5 die Gesamtraten für die UE zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 ergänzt, welche entsprechend konsistente Ergebnisse zeigen. Darüber hinaus wurden mit dem Studienbericht zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 auch Analysen zur Sicherheit für diesen Datenschnitt bereits mit dem Dossier eingereicht, aus denen ersichtlich ist, dass sich die Ereigniszahlen für die UE kaum unterscheiden.</p>	<p>Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Sicherheitsdaten zum für die Nutzenbewertung relevanten 3. Datenschnitt vom 7. März 2023 vorgelegt.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 10/11:</i></p> <p>Aussagekraft der Nachweise</p> <p>Die doppelblinde RCT INDIGO bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig bewertet.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial nicht bewertbar.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Aus Sicht von Servier liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial der Studie beeinflussen.</p> <p>Die Angaben zur Begleitmedikation für den 3. Datenschnitt zum 07.03.2023 und den 4. Datenschnitt zum 06.09.2023 sind in der Anlage der Stellungnahme unter „Volltexte“ ergänzt [14]. Wie bereits zum 2. Datenschnitt vom 06.09.2022 ergeben sich keine verzerrenden Aspekte aufgrund der Begleitmedikation. Die Begleitmedikation ist für beide Datenschnitte zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial wird für den 3. Datenschnitt auf Basis der nachgereichten Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE und den ergänzenden Angaben zur Begleitmedikationen als niedrig erachtet.</p> <p>Für den 4. Datenschnitt werden neben den Informationen zur Begleittherapie auch die Angaben zum Patientenfluss in Tabelle 6 ergänzt.</p> <p>Tabelle 6: Ergänzende Angaben zur Patientendisposition zum Datenschnitt vom 06.09.2023 (FAS)</p> <table border="1" data-bbox="286 1238 1149 1374"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1238 696 1307">Studien INDIGO</th> <th data-bbox="696 1238 920 1307">Vorasidenib (N=168)</th> <th data-bbox="920 1238 1149 1307">Placebo (N=163)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1307 696 1342">Randomisierte Personen</td> <td data-bbox="696 1307 920 1342">168 (100)</td> <td data-bbox="920 1307 1149 1342">163 (100)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1342 696 1374">Personen nicht behandelt</td> <td data-bbox="696 1342 920 1374">1 (0,6)</td> <td data-bbox="920 1342 1149 1374">0</td> </tr> </tbody> </table>	Studien INDIGO	Vorasidenib (N=168)	Placebo (N=163)	Randomisierte Personen	168 (100)	163 (100)	Personen nicht behandelt	1 (0,6)	0	<p>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.</p> <p>Für die Endpunkte der Nebenwirkungen liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p>
Studien INDIGO	Vorasidenib (N=168)	Placebo (N=163)									
Randomisierte Personen	168 (100)	163 (100)									
Personen nicht behandelt	1 (0,6)	0									

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 458 696 520">Fortsetzung der Studienmedikation n (%)</td> <td data-bbox="696 458 920 520">118 (70,2)</td> <td data-bbox="920 458 1144 520">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 520 696 582">Abbruch der Studienmedikation n (%)</td> <td data-bbox="696 520 920 582">49 (29,2)</td> <td data-bbox="920 520 1144 582">163 (100)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 582 696 975">Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) Aufgrund von:</td> <td data-bbox="696 582 920 975"></td> <td data-bbox="920 582 1144 975"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 655 696 686">von:</td> <td data-bbox="696 655 920 686">8 (4,8)</td> <td data-bbox="920 655 1144 686">2 (1,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 686 696 716">UE</td> <td data-bbox="696 686 920 716">31 (18,5)</td> <td data-bbox="920 686 1144 716">77 (47,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 716 696 778">Zentral bestätigte radiologische Krankheitsprogression</td> <td data-bbox="696 716 920 778">0</td> <td data-bbox="920 716 1144 778">1 (0,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 778 696 841">Klinische Progression ohne radiologische Progression</td> <td data-bbox="696 778 920 841">1 (0,6)</td> <td data-bbox="920 778 1144 841">2 (1,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 841 696 871">Entscheidung Ärztin/Arzt</td> <td data-bbox="696 841 920 871">5 (3,0)</td> <td data-bbox="920 841 1144 871">8 (4,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 871 696 933">Entzug der Einverständniserklärung</td> <td data-bbox="696 871 920 933">4 (2,4)</td> <td data-bbox="920 871 1144 933">73 (44,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 933 696 975">Andere</td> <td data-bbox="696 933 920 975"></td> <td data-bbox="920 933 1144 975"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 975 696 1037">Abbruch der Teilnahme an der Studie n (%):</td> <td data-bbox="696 975 920 1037"></td> <td data-bbox="920 975 1144 1037"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1037 696 1067">Tod</td> <td data-bbox="696 1037 920 1067">2 (1,2)</td> <td data-bbox="920 1037 1144 1067">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1067 696 1129">Entzug der Einverständniserklärung</td> <td data-bbox="696 1067 920 1129">6 (3,6)</td> <td data-bbox="920 1067 1144 1129">6 (3,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 1129 1144 1259"> Original-Outputs sind in der Anlage der Stellungnahme zu finden [14]. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 1259 1144 1327"> Fazit Servier: </td> </tr> </table>	Fortsetzung der Studienmedikation n (%)	118 (70,2)	0	Abbruch der Studienmedikation n (%)	49 (29,2)	163 (100)	Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) Aufgrund von:			von:	8 (4,8)	2 (1,2)	UE	31 (18,5)	77 (47,2)	Zentral bestätigte radiologische Krankheitsprogression	0	1 (0,6)	Klinische Progression ohne radiologische Progression	1 (0,6)	2 (1,2)	Entscheidung Ärztin/Arzt	5 (3,0)	8 (4,9)	Entzug der Einverständniserklärung	4 (2,4)	73 (44,8)	Andere			Abbruch der Teilnahme an der Studie n (%):			Tod	2 (1,2)	0	Entzug der Einverständniserklärung	6 (3,6)	6 (3,7)	Original-Outputs sind in der Anlage der Stellungnahme zu finden [14]. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			Fazit Servier:			
Fortsetzung der Studienmedikation n (%)	118 (70,2)	0																																													
Abbruch der Studienmedikation n (%)	49 (29,2)	163 (100)																																													
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) Aufgrund von:																																															
von:	8 (4,8)	2 (1,2)																																													
UE	31 (18,5)	77 (47,2)																																													
Zentral bestätigte radiologische Krankheitsprogression	0	1 (0,6)																																													
Klinische Progression ohne radiologische Progression	1 (0,6)	2 (1,2)																																													
Entscheidung Ärztin/Arzt	5 (3,0)	8 (4,9)																																													
Entzug der Einverständniserklärung	4 (2,4)	73 (44,8)																																													
Andere																																															
Abbruch der Teilnahme an der Studie n (%):																																															
Tod	2 (1,2)	0																																													
Entzug der Einverständniserklärung	6 (3,6)	6 (3,7)																																													
Original-Outputs sind in der Anlage der Stellungnahme zu finden [14]. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.																																															
Fazit Servier:																																															

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durch die Nachreichung der Daten des 3. Datenschnitts gemeinsam mit den ergänzten Daten zur Begleitmedikation und den beigefügten Informationen zur Patientendisposition ist das Verzerrungspotenzial somit auch für den 4. Datenschnitt als niedrig einzustufen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Servier: Das Verzerrungspotenzial ist sowohl für den 3. als auch den 4. Datenschnitt als niedrig einzustufen.</p>	
Zusammenfassung und Gesamtfazit		
k.	<p>Zusammenfassung und Gesamtfazit Servier:</p> <p>IDH-mutierte diffuse Gliome sind tödlich verlaufende Hirntumoren, welche hauptsächlich junge Erwachsene treffen und nur palliativ behandelbar sind, wodurch es einen hohen ungedeckten Bedarf nach einer wirksamen und gut verträglichen Therapie gibt.</p> <p>Die Zulassungsstudie INDIGO liefert hierzu eine methodisch robuste, globale randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzklasse I.</p> <p>Ergebnisse der Studie und vom G-BA nachgeforderte Analysen zeigen, dass Vorasidenib die Krankheitslast in der Leitsymptomatik</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 4ff:</i></p> <p>2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise <u>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</u></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vorasidenib wie folgt bewertet:</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Erkrankung, den epileptischen Anfällen, reduziert – mit signifikantem, positivem Einfluss auf die Lebensqualität.</p> <p>Darüber hinaus zeigt Vorasidenib eine bislang nicht erreichte, klinisch relevante und statistisch signifikante Reduktion des für Patientinnen und Patienten relevanten Tumolvolumens, welches ein aktiver Treiber der Symptomatik und Prädiktor für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Zudem ergeben sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile gegenüber Watch&Wait in zulassungsrelevanten onkologischen Endpunkten wie progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nächsten Intervention (TTNI) bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.</p> <p>Auf Basis der Evidenz aus patientenrelevanten und krankheitsspezifischen Endpunkten ist Vorasidenib (Voranigo®) daher ein beträchtlicher Zusatznutzen zuzuerkennen – im Einklang mit dem besonderen Stellenwert der Therapie in dieser Indikation.</p>	<p>Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Begründung:</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 Tumorkläsion 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.</p> <p>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 Prüfarztin 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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>zur Patientenpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:</p> <p>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 Tumorresektion (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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Risikofaktoren werden in den Leitlinien Alter ≥ 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.</p> <p>Die Fachgesellschaften haben in der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung dargelegt, dass ein Alter von ≥ 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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Die Studienpopulation der Studie INDIGO wird bezüglich der Eignung für eine Watch and Wait Strategie somit vom G-BA als adäquat eingeschätzt.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>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.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>modifiziertem Response Assessment for Neuro-Oncology for Low-Grade Gliomas (RANO-LGG).</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vorasidenib im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ 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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Symptomatik (PGI-S und PGI-F)</p> <p>Die Fragebögen Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Frequency (PGI-F) erfassen die</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens erhoben. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen,</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 15\%$ (entsprechend ≥ 15 Punkte), vorgelegt.</p> <p>Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Epileptische Anfälle</p> <p>Für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ wird die Häufigkeit und Schwere der epileptischen Anfälle in der Studie INDIGO über ein Patiententagebuch erfasst. Bei jeder Studiervisite werden die Eintragungen im Patiententagebuch durch Prüferinnen beziehungsweise Prüfer beurteilt. Zudem wird die Anfallsaktivität über Veränderungen in der Einnahme antiepileptischer Medikamente (Häufigkeit der Einnahme; Dosierung) erfasst.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Häufigkeit und Schweregrad epileptischer Anfälle werden vom G-BA als patientenrelevant angesehen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Mit dem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zur „Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ vorgelegt und mit der Stellungnahme Sensitivitätsanalysen mit konsistenten</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Tumorvolumen</p> <p>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.</p> <p>Angesichts zunehmend hoher Anteile an fehlenden Werten im Studienverlauf werden die Ergebnisse zu Zyklus 13 betrachtet, zu dem Tumorvolumenmessungen von mind. 70 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen bezogen auf die FAS-</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Population vorlagen. In der Studie INDIGO zeigte sich zu Zyklus 13 im Vergleich zu Baseline eine statistisch signifikante geringere Zunahme des Tumolvolumens unter Vorasidenib im Vergleich zu Placebo. Diese Ergebnisse zur Veränderung des Tumolvolumens werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen Da es sich um klinisch relevante Ergebnisse handelt, werden diese ergänzend dargestellt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain (FACT-Br)</p> <p>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.</p> <p>Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im Dossier wurden Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zum 4. Datenschnitt vom 6. September 2023 dargestellt. Mit der</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Sicherheitsdaten zum für die Nutzenbewertung relevanten 3. Datenschnitt vom 7. März 2023 vorgelegt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer die Liste der erkrankungsbezogenen Ereignisse nicht präspezifiziert und die Auswahl der erkrankungsbezogenen Ereignisse nicht begründet hat.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p> <p>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.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE)</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil.</p> <p>Therapieabbrüche wegen UE</p> <p>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.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Morbidität wurde mittels der Endpunkte Epileptische Anfälle, der Symptomatik (PGI-S; PGI-F) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) erhoben.</p> <p>Es liegt ein Vorteil von Vorasidenib im Endpunkt Epileptische Anfälle vor.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik (mittels PGI-S und PGI-F) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Bezüglich des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem FACT-Br, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau liegt ein Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität beim Endpunkt epileptische Anfälle vor. Aufgrund der</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Der G-BA stuft somit das Ausmaß des Zusatznutzens von Vorasidenib zur Behandlung von überwiegend 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.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die doppelblinde RCT INDIGO bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig bewertet.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial nicht bewertbar.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Endpunkte der Nebenwirkungen liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Vorasidenib: Voranigo® Filmtabletten, Stand: September 2025.
2. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 5):v1-v95.
3. Miller JJ, Gonzalez Castro LN, McBrayer S, Weller M, Cloughesy T, Portnow J, et al. Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant gliomas: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on diagnosis, management, and future directions. *Neuro-Oncology.* 2022;25(1):4-25.
4. Weidl D, Capper D, Onken J, Liu I, Glaser D, Orben F, et al. Epidemiology of WHO grade 2 and grade 3 gliomas from 2009 to 2021 in Germany. *J Neurooncol.* 2025;174(2):391-400.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Gliome im Erwachsenenalter (Stand: August 2021). 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 05.03.2026]
6. Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain.* 2014;137(Pt 2):449-62.
7. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 9:12-7.
8. Berntsson SG, Merrell RT, Amirian ES, Armstrong GN, Lachance D, Smits A, et al. Glioma-related seizures in relation to histopathological subtypes: a report from the glioma international case-control study. *J Neurol.* 2018;265(6):1432-42.
9. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2023;389(7):589-601.
10. Cloughesy TF, van den Bent MJ, Touat M, Blumenthal DT, Peters KB, Ellingson BM, et al. Vorasidenib in IDH1-mutant or IDH2-mutant low-grade glioma (INDIGO): secondary and exploratory endpoints from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025;26(12):1665-75.
11. Bruno F, Pronello E, Pellerino A, Zotta M, Morbelli S, Rudà R. JS05.7.A EARLY SEIZURE CONTROL WITH [18F]-DOPA PET RESPONSE AFTER IDH INHIBITION WITH VORASIDENIB. *Neuro-Oncology.* 2025;27(Supplement_3):iii4-iii.
12. Avila EK, Chamberlain M, Schiff D, Reijneveld JC, Armstrong TS, Ruda R, et al. Seizure control as a new metric in assessing efficacy of tumor treatment in low-grade glioma trials. *Neuro Oncol.* 2017;19(1):12-21.
13. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders; CHMP/EWP/566/98 Rev. 3. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf. [Zugriff am: 05.03.2026]
14. Servier Deutschland GmbH. Zusatzanalysen zur Studie INDIGO: Ergänzende Daten zur Stellungnahme. 2026.
15. Aaronson NK, Taphoorn MJ, Heimans JJ, Postma TJ, Gundy CM, Beute GN, et al. Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4430-5.

16. Ruge MI, Ilmberger J, Tonn J-C, Kreth F-W. Health-related quality of life and cognitive functioning in adult patients with supratentorial WHO grade II glioma: status prior to therapy. *Journal of Neuro-Oncology*. 2011;103:129-36.
17. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. Leitlinie erster epileptischer Anfall und Epilepsie für Patientinnen und Patienten im Erwachsenenalter. AWMF Registernr. 030/041. 1. Auflage, Oktober 2024. Verfügbar unter: https://hirnstiftung.org/wp-content/uploads/2024/11/DHS_Patientenleitlinie_Epilepsie_Stand-November-2024.pdf. [Zugriff am: 05.03.2026]
18. Pallud J, Wijnenga MMJ, Varlet A-A, Raimond A, Massetti M, Ellingson BM. Tumor Growth Rate and Post-Resection Size in mIDH Diffuse Grade 2 Gliomas: Impact on Survival and Clinical Outcomes [manuscript submitted]. *Brain*. 2026.
19. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11.
20. Bruno F, Pellerino A, Conti Nibali M, Pronello E, Cofano F, Rossi M, et al. Association of Clinical, Tumor, and Treatment Characteristics With Seizure Control in Patients With IDH1/2-Mutant Lower-Grade Glioma. *Neurology*. 2024;102(10):e209352.
21. Drumm MR, Wang W, Sears TK, Bell-Burdett K, Javier R, Cotton KY, et al. Postoperative risk of IDH-mutant glioma-associated seizures and their potential management with IDH-mutant inhibitors. *J Clin Invest*. 2023;133(12).
22. Piotrowski AF, Blakeley J. Clinical Management of Seizures in Patients With Low-Grade Glioma. *Semin Radiat Oncol*. 2015;25(3):219-24.
23. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):337-43.
24. Van Den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):344-50.
25. Wick; W. et al. Gliome, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien [Zugriff am: 05.03.2026]
26. Ziebart A, Onken J, Nadji-Ohl M, Jungk C, Ruckriegel S, Mielke D, et al. Low tumour burden is associated with observation after surgery in patients with grade 2 astrocytoma and oligodendroglioma: results from the prospective multicentre LoG-Glio registry. *J Neurooncol*. 2025;176(1):14.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 1.2025 Central Nervous System Cancers. 2025.
28. Servier Affaires Médicales. Protocol (VORA-MAP-01- DE): Compassionate Use Program (CUP) Therapy Plan for the Use of Vorasidenib in Patients with IDH1 or IDH2 mutated Glioma. 2025.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-HG	2-Hydroxyglutarat
AMHV	Arzneimittel-Härtefall-Verordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIRC	Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (Blinded Independent Review Committee)
C1D1	Zyklus 1 Tag 1 (Cycle 1 Day 1)
C2D1	Zyklus 2 Tag 1 (Cycle 2 Day 1)
C3D1	Zyklus 3 Tag 1 (Cycle 3 Day 1)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EANO	European Association of Neuro-Oncology
EEG	Elektroenzephalographie
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens
FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
FACT-BrS	Subskala zu spezifischen Aspekten primärer Hirntumore des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase 1
IDH2	Isocitrat-Dehydrogenase 2
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Gemischtes Modell für die Analyse wiederholter Messungen (Mixed-Effects Model Repeat Measures)
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PFS	Progressionsfreies Überleben
PRO	Patient Reported Outcomes
RANO-LGG	Response Assessment in Neuro Oncology – Low-Grade Glioma
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAS	Safety-Analysis-Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SNO	Society for NeuroOncology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTNI	Zeit bis zur nächsten Intervention (Time to Next Intervention)
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Anhang

Anhang 1: Tagebuch zur Erfassung der epileptischen Anfälle

AG881-C-004 Dosierungs- und Krampfanfalltagebuch



(Vom Personal am Prüfzentrum auszufüllen)

Teilnehmer-Nummer _____ Zyklus _____

Anweisungen zur Dosierung:
Die Ihnen für die nächsten _____ Tage zugewiesene Dosis beträgt _____ mg des Prüfmedikaments.
Sie nehmen einmal täglich _____ Tablette(n) zu _____ mg ein.
Nehmen Sie Ihre Tablette(n) nur dann aus dem Fläschchen, wenn Sie für die Einnahme bereit sind, um sicherzustellen, dass Sie die Tabletten mit der richtige Tablettenstärke einnehmen.

Anweisungen zur Dosierung und Häufigkeit:
Nehmen Sie Ihre Tabletten nur dann aus dem Fläschchen, wenn Sie für die Einnahme bereit sind. Sie müssen Ihre Dosis täglich einnehmen. Bemühen Sie sich nach Kräften, Ihre Dosis jeden Tag zur gleichen Uhrzeit einzunehmen. Sie müssen Ihre nächste Dosis möglichst genau 24 Stunden später einnehmen. Sie setzen die Einnahme Ihrer Dosis des Prüfmedikaments alle 24 Stunden fort.
Vor der Einnahme jeder Tagesdosis dürfen Sie mindestens 2 Stunden lang keine Nahrung oder Flüssigkeiten außer Wasser zu sich nehmen (mit anderen Worten: Sie müssen nüchtern bleiben) und nach der Einnahme des Prüfmedikaments dürfen Sie mindestens 1 Stunde lang nichts essen. Alle Tabletten sind so schnell wie möglich als Ganzes und unzerkaut mit einem Glas Wasser einzunehmen.
Dosierung in der Klinik und Dosierung zu Hause: An den folgenden Tagen nehmen Sie Ihre Dosen während Ihrer Besuchstermine in der Klinik ein: Tag 1/Zyklus 1, Tag 15/Zyklus 1, Tag 1/Zyklus 2, Tag 15/Zyklus 2 sowie an Tag 1 aller nachfolgenden Zyklen. An allen anderen Studientagen nehmen Sie Ihre Dosis zu Hause ein. An den Tagen, an denen Sie Ihre Dosis in der Klinik einnehmen, müssen Sie Ihr Prüfmedikament für den Besuchstermin in der Klinik mitbringen.
Wenn Sie eine Dosis vergessen haben: Wenn Ihnen in den nächsten 6 Stunden nach der normalen Einnahmezeit auffällt, dass Sie die Einnahme Ihrer Dosis vergessen haben, dann nehmen Sie die Dosis für jenen Tag noch ein. Wenn seit Ihrer normalen Einnahmezeit mehr als 6 Stunden vergangen sind, lassen Sie Ihre Dosis aus und markieren Sie jenen Tag im Tagebuch als „vergessen“. Nehmen Sie dann die nächste Dosis wie geplant zur normalen Einnahmezeit ein. Wenn Sie sich nach der Einnahme Ihrer Tagesdosis erbrechen und die Tablette(n) oder Teile davon im Erbrochenen erkennen können, sollten Sie eine neue Dosis einnehmen. Wenn Sie nicht die Tablette(n) oder Teile davon im Erbrochenen erkennen können, wird von einer erneuten Einnahme der Dosis abgeraten.
Dokumentation der Dosen: Sie müssen alle Dosen des Prüfmedikaments in diesem Tagebuch dokumentieren. Bitte bringen Sie das ausgefüllte Tagebuch zu jedem Besuchstermin in die Klinik mit. Wenn Sie Dosen vergessen haben, tragen Sie den Grund dafür als Anmerkung ein. Bitte tragen Sie auch für jeden Tag ein, ob Sie Ihre Dosis entsprechend den obigen Anweisungen zum Nüchternbleiben eingenommen haben. Bitte schreiben Sie deutlich und verwenden Sie für die Einträge einen Kugelschreiber mit blauer oder schwarzer Mine. Wenn Sie einen Eintrag berichtigen müssen, gehen Sie bitte wie folgt vor: Streichen Sie den ursprünglichen Eintrag mit einer einzelnen Linie durch, nehmen Sie den neuen Eintrag vor und versehen ihn mit Initialen und Datum. Bitte veressen Sie nicht. Ihr(e) Fläschchen (auch die leeren) mit dem Prüfmedikament mit

Lagerung: Sie müssen das Prüfmedikament wie auf der Verpackung des Prüfmedikaments angegeben lagern. Setzen Sie das Prüfmedikament möglichst keiner übermäßigen Feuchtigkeit aus. Sie dürfen das Prüfmedikament nicht einfrieren. Schützen Sie das Prüfmedikament vor Licht, indem Sie es in einem geschlossenen Schrank oder einer Schublade aufbewahren. Sie müssen das Prüfmedikament stets für Kinder unzugänglich aufbewahren. Es ist erlaubt, das Prüfmedikament für kurze Zeit (wie auf der Fahrt zur Klinik und von der Klinik nach Hause usw.) oberhalb der Raumtemperatur aufzubewahren. Zudem sollte vermieden werden, das Prüfmedikament für längere Zeit schwankenden Temperaturen auszusetzen. **SIE DÜRFEN DAS PRÜFPRÄPARAT NICHT IM AUTO LIEGEN LASSEN.**

Wenn die Versiegelung eines neuen Fläschchens gebrochen ist oder ein Fläschchen beschädigte (gesprungene oder feuchte) Tabletten enthält, informieren Sie sofort einen Mitarbeiter des Studienteams oder den Prüfarzt. Bewahren Sie das Fläschchen oder die beschädigten Tabletten auf, aber nehmen Sie sie nicht ein.

BEI PROBLEMEN ODER FRAGEN WENDEN SIE SICH BITTE AN DEN PRÜFARZT ODER EINEN MITARBEITER DES STUDIENTEAMS.

Telefon: _____ E-Mail: _____

Anweisungen für das Krampfanfalltagebuch:

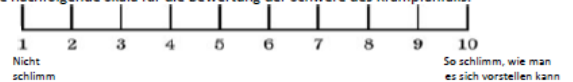
Hinweis: Beginnend mit Tag 1 eines jeden Zyklus dokumentieren Sie jeden Studientag Informationen über alle Krampfanfälle, die Sie am vorherigen Kalendertag hatten. Wenn z. B. Tag 1 ein Montag ist, dokumentieren Sie Informationen über Krampfanfälle, die Sie am Sonntag hatten.

Hatten Sie gestern einen Krampfanfall? Kreisen Sie „Ja“ oder „Nein“ ein. Wenn „Ja“, dann beantworten Sie bitte alle verbleibenden Fragen. Wenn „Nein“, dann müssen für jenen Tag keine weiteren Fragen im Krampfanfalltagebuch beantworten.

Wie viele Anfälle hatten Sie gestern? Bitte notieren Sie die Gesamtanzahl an Krampfanfällen, die Sie am vorherigen Kalendertag hatten.

Bei wie vielen Ihrer Krampfanfälle am gestrigen Tag haben Sie das Bewusstsein verloren? Dokumentieren Sie nur den Bewusstseinsverlust infolge eines Krampfanfalls. Wenn Sie das Bewusstsein nicht infolge eines Krampfanfalls verloren haben, tragen Sie bitte 0 ein.

Wie schwer war Ihr schlimmster Krampfanfall gestern? Bewerten Sie Ihren schlimmsten Krampfanfall am vorherigen Kalendertag auf einer Skala von 1 (nicht schlimm) bis 10 (so schlimm, wie man es sich vorstellen kann). Verwenden Sie für die Beantwortung dieser Frage im Tagebuch die nachfolgende Skala für die Bewertung der Schwere des Krampfanfalls.



Wenn Sie nur 1 Krampfanfall hatten, notieren Sie dessen Schwere.

Seite 1 von 5

AG881-C-004 Dosierungs- und Krampfanfalltagebuch V4.0 13. Okt 2022

Anhang 2: Ein und Ausschlusskriterien des Härtefallprogramms zu Vorasidenib gemäß Compassionate Use Program Therapy Plan, Version 4, 12th February 2025

3.1 Initial Supply Inclusion Criteria

Inclusion Criteria	<p>In order for a patient to be considered for Compassionate Use Program, the following inclusion criteria must be met:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Be at least 12 years of age 2. Weigh at least 40 kg 3. Diagnosed with a predominantly non-enhancing Grade 2 oligodendroglioma or astrocytoma as per World Health Organization (WHO) 2021 criteria. 4. Have IDH1 or IDH2 mutations confirmed by tissue-based diagnosis. 5. Have had one or more prior surgical intervention for glioma. 6. Have adequate bone marrow, hepatic and renal functions. <ul style="list-style-type: none"> Adequate bone marrow function as evidenced by: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute neutrophil count $\geq 1,500\text{mm}^3$ or $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ - Hemoglobin $\geq 9\text{g/dL}$ - Platelets $\geq 100,000\text{mm}^3$ or $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$. Adequate hepatic function as evidenced by: <ul style="list-style-type: none"> - Serum total bilirubin $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) unless considered due to Gilbert's disease after approval by the Medical Monitor, and - Aspartate aminotransferase at or below ULN and alanine aminotransferase at or below ULN, and - Alkaline phosphatase $\leq 2.5 \times$ULN. Adequate renal function as evidenced by: <ul style="list-style-type: none"> - Serum creatinine $\leq 2.0 \times$ ULN, OR - Creatinine clearance > 40 mL/min based on the Cockcroft-Gault glomerular filtration rate estimation: $(140 - \text{Age}) \times (\text{Weight in kg}) \times (0.85 \text{ if female}) / 72 \times \text{Serum Creatinine}$ (for subjects ≥ 18 years of age). For subjects < 18 years of age, the Bedside Schwartz method is to be used: $0.413 \times (\text{Height in cm} / \text{Serum Creatinine in mg/dL})$. 7. Not in immediate need of radiotherapy/chemotherapy as judged by the treating physician. 8. Presence of a signed Informed Consent 9. Patient cannot be treated satisfactorily with a medicinal product approved or authorized for marketing within the scope of the German Medicines Act
--------------------	---

3.2 Initial Exclusion Criteria

<p>Exclusion Criteria</p>	<p>A Patient will not be considered for treatment if any of the following applies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. patient is eligible for a clinical trial with vorasidenib and/ or any other investigational product (Note that patients who are enrolled in a Servier sponsored clinical trial and have completed all requirements of the trial may be eligible if the patient continues to benefit from vorasidenib and does not meet criteria for discontinuation of treatment) 2. has had any prior anticancer therapy other than surgery for treatment of glioma including systemic chemotherapy, radiotherapy, IDH inhibitors, and other anticancer therapies (investigational agents) 3. is pregnant or breastfeeding or any men or women without highly effective forms of contraception 4. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the draft SmPC
----------------------------------	--

3.3 Resupply Criteria

<p>Physician clinical responsibility on product resupply</p>	<p>The treating physician must ensure clinical responsibility on each resupply by confirming the following resupply eligibility criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. I confirm that the patient is deriving continued benefit from taking the Product. 2. I confirm that my patient still meets the inclusion criteria for the CUP. 3. I confirm that the patient has had liver function tests carried out as per recommendation, and that if liver transaminase elevations have been observed, appropriate dose reduction or discontinuation of vorasidenib has been made 4. I confirm that I am fully aware of my commitments regarding pharmacovigilance (i.e., all required safety information has been reported as per local laws/regulations, and to Servier)
--	--

Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von Servier

Datum	27.03.2026
Stellungnahme zu	Vorasidenib/Voranigo®
Stellungnahme von	Servier Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachforderung der Nachreichung von Daten: Der G-BA hat im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Vorasidenib am 23.03.2026 die Durchführung und Übermittlung von Ereigniszeitanalysen zum 3. Datenschnitt der INDIGO Studie (Stichtag 07.03.2023) für unerwünschte Ereignisse (UE) sowie UE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse angefordert. Dieser Aufforderung kommt die Servier Deutschland GmbH (nachfolgend Servier) mit der vorliegenden Nachreichung gerne nach.</p> <p>Anmerkung Servier: Servier hat im Dossier Ereigniszeitanalysen zu UE zum 2. und 4. Datenschnitt vorgelegt und ist anhand der Ereigniszahlen des 3. Datenschnitts davon ausgegangen, dass eine ergänzende Analyse keinen weiteren Erkenntnisgewinn bietet. Die neu vorgelegten Analysen zum 3. Datenschnitt bestätigen die bisherigen Erkenntnisse. Die Resultate sind konsistent mit den zuvor im Dossier dargestellten Ergebnissen (insbesondere mit dem 4. Datenschnitt vom 06.09.2023). Sowohl die Ereigniszahlen als auch die berechneten Hazard Ratios (inklusive der 95%-Konfidenzintervalle) weichen im 3. Datenschnitt jeweils nur minimal von den bisherigen Werten ab (siehe Tabelle 1).</p> <p>Aufgrund der verlängerten Beobachtungsdauer wurde bereits im Dossier der Datenschnitt vom 06.09.2023 (4. Datenschnitt) als maßgeblich für die Sicherheitsbewertung betrachtet. Die aktuellen Analysen stützen</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 5:</i></p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum 3. Datenschnitt vom 7. März 2023 (Datenschnitt zur Entblindung; ausschließlich Wirksamkeitseindpunkte) und zum 4. Datenschnitt vom 6. September 2023 (nur Sicherheitseindpunkte) vor.</p> <p>Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Sicherheitsdaten zum für die Nutzenbewertung relevanten 3. Datenschnitt vom 7. März 2023 vorgelegt.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 9/10:</i></p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>diese Einschätzung: Aus Sicht von Servier bleibt der 4. Datenschnitt weiterhin maßgeblich und damit für die Nutzenbewertung relevant.</p> <p>Tabelle 7: Ergebnisse für Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 07.03.2023)</p>						<p>Ereignisse nicht präspezifiziert und die Auswahl der erkrankungsbezogenen Ereignisse nicht begründet hat.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p> <p>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.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE)</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil.</p> <p>Therapieabbrüche wegen UE</p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen keine Daten vor.</p> <p>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.</p>					
Unerwünschte Ereignisse											
Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo						
	n/N (%)	Median in Monate n [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monate n [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b						
UE	165/167 (98,8)	0,49 [0,39; 0,53]	155/163 (95,1)	0,49 [0,36; 0,72]	1,02 [0,81; 1,29] 0,8634						
SUE	20/167 (12,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	10/163 (6,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,51 [0,70; 3,24] 0,2932						
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	45/167 (26,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	26/163 (16,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,62 [0,996; 2,629] 0,0496						

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
UE, die zum Therapieabbruch führten	7/167 (4,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/163 (1,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,29 [0,68; 15,87] 0,1164	
Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse						
UE	160/167 (95,8)	0,53 [0,49; 0,92]	153/163 (93,9)	0,92 [0,62; 1,28]	1,07 [0,85; 1,35] 0,5625	
SUE	14/167 (8,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	5/163 (3,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,91 [0,68; 5,36] 0,2131	
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	40/167 (24,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	20/163 (12,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,86 [1,09; 3,19] 0,0217	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Datenschnitt: 07.03.2023</p> <p>Die Original-Outputs sind im Anhang der Nachreichung zu finden.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>						
<p>Das Hazard Ratio lag für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für den Datenschnitt 07.03.2023 bei 1,62 ([95 %-KI]: [0,996; 2,629]; p=0,0496). Da das Konfidenzintervall unterhalb der 1 liegt, ist für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 kein Zusatznutzen/Schaden gegenüber Placebo</p>						

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ableitbar. Im Vergleich dazu lag das Hazard Ratio für den Datenschnitt zum 06.09.2023 bei 1,60 ([95 %-KI]: [0,98; 2,59]; p=0,0561) und zeigt damit konsistente Ergebnisse.</p> <p>Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Rate schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind vor allem darauf zurückzuführen, dass im Vorasidenib-Arm (SOC: „Untersuchungen“) häufiger Fälle der unerwünschten Ereignisse „Alaninaminotransferase erhöht“ auftraten (Datenschnitt 07.03.2023; siehe Tabelle 2). Diese Befunde wurden bereits in der Dossiereinreichung bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ausführlich beschrieben.</p> <p>Die Ergebnisse für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse zeigen ebenfalls nur minimale Unterschiede im Vergleich zum Datenschnitt vom 06.09.2023.</p> <p>Tabelle 8: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse mit CTCAE-</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 07.03.2023)											
Endpunkt	Vorarsidenib		Placebo		Vorarsidenib versus Placebo						
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI]	p-Wert ^b					
Untersuchungen											
Alaninamino-transferase erhöht	17/167 (10,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/163 (1,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	7,99 [1,841; 34,641]	0,0010					
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥2 cm vs. längster Durchmesser <2 cm).</p> <p>Datenschnitt: 07.03.2023</p> <p>Die Original-Outputs sind im Anhang zu finden.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>											
<p>Tabelle 3 fasst die Ereigniszahlen der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die drei Datenschnitte 06.09.2022 (2. Datenschnitt), 07.03.2023 (3. Datenschnitt) und 06.09.2023 (4. Datenschnitt) zusammen. Mit dem Dossier wurden zudem bereits sämtliche Analysen zu den UE für den 2. Datenschnitt (06.09.2022) eingereicht, bei dem die</p>											

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>Ereigniszeitanalysen für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) statistisch signifikant zu Ungunsten von Vorasidenib ausfielen. Eine mögliche Verzerrung durch eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt somit nicht vor.</p> <p>Tabelle 9: Gesamtraten für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2022, 07.03.2023 und 06.09.2023)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="3">Vorasidenib</th> <th colspan="3">Placebo</th> </tr> <tr> <th colspan="3">n/N (%)</th> <th colspan="3">n/N (%)</th> </tr> <tr> <th>Datenschnitt</th> <th>06.09.2022</th> <th>07.03.2023</th> <th>06.09.2023</th> <th>06.09.2022</th> <th>07.03.2023</th> <th>06.09.2023</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3</td> <td>38/167 (22,8)</td> <td>45/167 (26,9)</td> <td>47/167 (28,1)</td> <td>22/163 (13,5)</td> <td>26/163 (16,0)</td> <td>26/163 (16,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Original-Outputs sind im Anhang zu finden. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Fazit Servier: Die Analysen zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 zeigen konsistente Ergebnisse zum 4. Datenschnitt vom 06.09.2023. Entsprechend ist aus</p>							Endpunkt	Vorasidenib			Placebo			n/N (%)			n/N (%)			Datenschnitt	06.09.2022	07.03.2023	06.09.2023	06.09.2022	07.03.2023	06.09.2023	Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	38/167 (22,8)	45/167 (26,9)	47/167 (28,1)	22/163 (13,5)	26/163 (16,0)	26/163 (16,0)
Endpunkt	Vorasidenib			Placebo																													
	n/N (%)			n/N (%)																													
Datenschnitt	06.09.2022	07.03.2023	06.09.2023	06.09.2022	07.03.2023	06.09.2023																											
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	38/167 (22,8)	45/167 (26,9)	47/167 (28,1)	22/163 (13,5)	26/163 (16,0)	26/163 (16,0)																											

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Perspektive von Servier der 4. Datenschnitt auch weiterhin maßgeblich und damit bewertungsrelevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung Servier: Keine Änderung.</p>	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
N.B.	Nicht berechenbar
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAS	Safety-Analysis-Set
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

Anhang

Anhang 1: Originaloutputs der nachgereichten Ereigniszeitanalysen für UE

Institut de Recherches Internationales Servier
Study AG881-C-004 INDIGO HTA

Confidential

Page 1 of 1

Table 14.3.7.1.1.1a
Summary of Time to First Treatment-Emergent Adverse Events on Datacut 07Mar2023
(Safety Analysis Set without Japanese Subjects)

	Placebo N=163	Vorasidenib N=167
Subjects with Any TEAE		
Number of events, n(%) [1]	155 (95.1)	165 (98.8)
Median time to event (month) (95% CI) [2]	0.49 (0.36, 0.72)	0.49 (0.39, 0.53)
Hazard Ratio (95% CI) [3]		1.02 (0.81, 1.29)
P-value [4]		0.8634

The Safety Analysis Set will include all subjects who receive at least 1 dose of the study treatment. Subjects will be classified according to the treatment received.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.

The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group. n is the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group in each category. MedDRA version 26.0 is used.

Subjects who did not experience an event summarized in the table, will be censored at either the date of last study drug dose + 28 days, crossover date - 1, date of death, date of last contact and data cutoff date, whichever occurs first.

[1] Time to event = (Date of the first event/date of censoring - Date of first study drug dose + 1) / 30.4375.

[2] CI: Confidence Intervals. Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

[3] Hazard ratio is calculated from a stratified Cox regression model with Placebo as the denominator, with two-sided 95% CI. Stratification factors are Chromosome 1p19q codeletion status (co-deleted or not co-deleted) and Tumor size at Baseline per local assessment (longest diameter of ≥ 2 cm or < 2 cm).

[4] Two-sided P-value is calculated from stratified log-rank test using the stratification factors given in [3].

Cutoff Date: 07MAR2023
Program Name: AG881C004\Biostatistics\Production\Tables\EFFMAR23\t14-3-7-1-1-1a-ttae.sas

Date: 25MAR2026 06:37

Table 14.3.7.1.1.3a
 Summary of Time to First Serious Treatment-Emergent Adverse Events on Datacut 07Mar2023
 (Safety Analysis Set without Japanese Subjects)

	Placebo N=163	Vorasidenib N=167
Subjects with Any TEAE		
Number of events, n(%) [1]	10 (6.1)	20 (12.0)
Median time to event (month) (95% CI) [2]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI) [3]		1.51 (0.70, 3.24)
P-value [4]		0.2932

The Safety Analysis Set will include all subjects who receive at least 1 dose of the study treatment. Subjects will be classified according to the treatment received.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.

The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group. n is the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group in each category. MedDRA version 26.0 is used.

Subjects who did not experience an event summarized in the table, will be censored at either the date of last study drug dose + 28 days, crossover date - 1, date of death, date of last contact and data cutoff date, whichever occurs first.

[1] Time to event = (Date of the first event/date of censoring - Date of first study drug dose + 1) / 30.4375.

[2] CI: Confidence Intervals. Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

[3] Hazard ratio is calculated from a stratified Cox regression model with Placebo as the denominator, with two-sided 95% CI. Stratification factors are Chromosome 1p19q codeletion status (co-deleted or not co-deleted) and Tumor size at Baseline per local assessment (longest diameter of >=2 cm or <2 cm).

[4] Two-sided P-value is calculated from stratified log-rank test using the stratification factors given in [3].

NE: Not Estimable.

Cutoff Date: 07MAR2023

Program Name: AG881C004\Biostatistics\Production\Tables\EFFMAR23\t14-3-7-1-1-3a-ttsae.sas

Date: 25MAR2026 06:38

Table 14.3.7.1.1.5a

Summary of Time to First Severe (Grade ≥ 3) Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term on Datacut 07Mar2023
 (Safety Analysis Set without Japanese Subjects)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=163	Vorasidenib N=167
Subjects with Any TEAE		
Number of events, n(%) [1]	26 (16.0)	45 (26.9)
Median time to event (month) (95% CI) [2]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI) [3]		1.62 (0.996, 2.629)
P-value [4]		0.0496
Investigations		
Number of events, n(%) [1]	6 (3.7)	22 (13.2)
Median time to event (month) (95% CI) [2]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI) [3]		3.43 (1.384, 8.479)
P-value [4]		0.0047

The Safety Analysis Set will include all subjects who receive at least 1 dose of the study treatment. Subjects will be classified according to the treatment received.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug. Summarized in order of decreasing frequency of subjects with events based on the frequencies observed for vorasidenib.

Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT. Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC.

The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group. n is the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group in each category. MedDRA version 26.0 is used.

The analysis by SOC and PT will be performed if either 1) there are events in at least 5% of subjects in at least one treatment arm or 2) there are events in at least 10 subjects and events in at least 1% of subjects in at least one treatment arm.

Subjects who did not experience an event summarized in the table, will be censored at either the date of last study drug dose + 28 days, crossover date - 1, date of death, date of last contact and data cutoff date, whichever occurs first.

[1] Time to event = (Date of the first event/date of censoring - Date of first study drug dose + 1) / 30.4375.

[2] CI: Confidence Intervals. Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

[3] Hazard ratio is calculated from a stratified Cox regression model with Placebo as the denominator, with two-sided 95% CI. Stratification factors are Chromosome 1p19q codeletion status (co-deleted or not co-deleted) and Tumor size at Baseline per local assessment (longest diameter of ≥2 cm or <2 cm).

[4] Two-sided P-value is calculated from stratified log-rank test using the stratification factors given in [3].

NE: Not Estimable.

Cutoff Date: 07MAR2023

Program Name: AG881C004\Biostatistics\Production\Tables\EFFMAR23\t14-3-7-1-1-5a-ttsev.sas

Date: 25MAR2026 06:32

Table 14.3.7.1.1.5a

Summary of Time to First Severe (Grade ≥ 3) Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term on Datacut 07Mar2023
 (Safety Analysis Set without Japanese Subjects)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo N=163	Vorasidenib N=167
Alanine aminotransferase increased		
Number of events, n(%) [1]	2 (1.2)	17 (10.2)
Median time to event (month) (95% CI) [2]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI) [3]		7.99 (1.841, 34.641)
P-value [4]		0.0010
Nervous system disorders		
Number of events, n(%) [1]	13 (8.0)	13 (7.8)
Median time to event (month) (95% CI) [2]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI) [3]		0.91 (0.421, 1.971)
P-value [4]		0.8134

The Safety Analysis Set will include all subjects who receive at least 1 dose of the study treatment. Subjects will be classified according to the treatment received.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug. Summarized in order of decreasing frequency of subjects with events based on the frequencies observed for vorasidenib.

Subjects with multiple adverse events within a PT are counted only once in that PT. Subjects with multiple adverse events within a SOC are counted only once in that SOC.

The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group. n is the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group in each category. MedDRA version 26.0 is used.

The analysis by SOC and PT will be performed if either 1) there are events in at least 5% of subjects in at least one treatment arm or 2) there are events in at least 10 subjects and events in at least 1% of subjects in at least one treatment arm.

Subjects who did not experience an event summarized in the table, will be censored at either the date of last study drug dose + 28 days, crossover date - 1, date of death, date of last contact and data cutoff date, whichever occurs first.

[1] Time to event = (Date of the first event/date of censoring - Date of first study drug dose + 1) / 30.4375.

[2] CI: Confidence Intervals. Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

[3] Hazard ratio is calculated from a stratified Cox regression model with Placebo as the denominator, with two-sided 95% CI. Stratification factors are Chromosome 1p19q codeletion status (co-deleted or not co-deleted) and Tumor size at Baseline per local assessment (longest diameter of ≥2 cm or <2 cm).

[4] Two-sided P-value is calculated from stratified log-rank test using the stratification factors given in [3].

NE: Not Estimable.

Cutoff Date: 07MAR2023

Program Name: AG881C004\Biostatistics\Production\Tables\EFFMAR23\t14-3-7-1-1-5a-ttsev.sas

Date: 25MAR2026 06:32

Table 14.3.7.1.1.7a
 Summary of Time to First Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation on Datacut 07Mar2023
 (Safety Analysis Set without Japanese Subjects)

	Placebo N=163	Vorasidenib N=167
Subjects with Any TEAE		
Number of events, n(%) [1]	2 (1.2)	7 (4.2)
Median time to event (month) (95% CI) [2]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI) [3]		3.29 (0.68, 15.87)
P-value [4]		0.1164

The Safety Analysis Set will include all subjects who receive at least 1 dose of the study treatment. Subjects will be classified according to the treatment received.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.

The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group. n is the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group in each category. MedDRA version 26.0 is used.

Subjects who did not experience an event summarized in the table, will be censored at either the date of last study drug dose + 28 days, crossover date - 1, date of death, date of last contact and data cutoff date, whichever occurs first.

[1] Time to event = (Date of the first event/date of censoring - Date of first study drug dose + 1) / 30.4375.

[2] CI: Confidence Intervals. Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

[3] Hazard ratio is calculated from a stratified Cox regression model with Placebo as the denominator, with two-sided 95% CI. Stratification factors are Chromosome 1p19q codeletion status (co-deleted or not co-deleted) and Tumor size at Baseline per local assessment (longest diameter of >=2 cm or <2 cm).

[4] Two-sided P-value is calculated from stratified log-rank test using the stratification factors given in [3].
 NE: Not Estimable.

Cutoff Date: 07MAR2023

Program Name: AG881C004\Biostatistics\Production\Tables\EFFMAR23\t14-3-7-1-1-7a-ttae-disc.sas

Date: 25MAR2026 06:33

Anhang 2: Originaloutputs der nachgereichten Ereigniszeitanalysen für UE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

Institut de Recherches Internationales Servier
Study AG881-C-004 INDIGO HTA

Confidential

Page 1 of 1

Table 14.3.7.1.1.14a
Summary of Time to First Treatment-Emergent Adverse Events Excluding Disease-Related Events on Datacut 07Mar2023
(Safety Analysis Set without Japanese Subjects)

	Placebo N=163	Vorasidenib N=167
Subjects with Any TEAE		
Number of events, n(%) [1]	153 (93.9)	160 (95.8)
Median time to event (month) (95% CI) [2]	0.92 (0.62, 1.28)	0.53 (0.49, 0.92)
Hazard Ratio (95% CI) [3]		1.07 (0.85, 1.35)
P-value [4]		0.5625

The Safety Analysis Set will include all subjects who receive at least 1 dose of the study treatment. Subjects will be classified according to the treatment received.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.

The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group. n is the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group in each category. MedDRA version 26.0 is used.

Subjects who did not experience an event summarized in the table, will be censored at either the date of last study drug dose + 28 days, crossover date - 1, date of death, date of last contact and data cutoff date, whichever occurs first.

[1] Time to event = (Date of the first event/date of censoring - Date of first study drug dose + 1) / 30.4375.

[2] CI: Confidence Intervals. Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

[3] Hazard ratio is calculated from a stratified Cox regression model with Placebo as the denominator, with two-sided 95% CI. Stratification factors are Chromosome 1p19q codeletion status (co-deleted or not co-deleted) and Tumor size at Baseline per local assessment (longest diameter of ≥ 2 cm or < 2 cm).

[4] Two-sided P-value is calculated from stratified log-rank test using the stratification factors given in [3].

Cutoff Date: 07MAR2023

Program Name: AG881C004\Biostatistics\Production\Tables\EFFMAR23\t14-3-7-1-1-14a-ttae-edr.sas

Date: 25MAR2026 06:28

Table 14.3.7.1.1.16a
 Summary of Time to First Serious Treatment-Emergent Adverse Events Excluding Disease-Related Events on Datacut 07Mar2023
 (Safety Analysis Set without Japanese Subjects)

	Placebo N=163	Vorasidenib N=167
Subjects with Any TEAE		
Number of events, n(%) [1]	5 (3.1)	14 (8.4)
Median time to event (month) (95% CI) [2]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI) [3]		1.91 (0.68, 5.36)
P-value [4]		0.2131

The Safety Analysis Set will include all subjects who receive at least 1 dose of the study treatment. Subjects will be classified according to the treatment received.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.

The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group. n is the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group in each category. MedDRA version 26.0 is used.

Subjects who did not experience an event summarized in the table, will be censored at either the date of last study drug dose + 28 days, crossover date - 1, date of death, date of last contact and data cutoff date, whichever occurs first.

[1] Time to event = (Date of the first event/date of censoring - Date of first study drug dose + 1) / 30.4375.

[2] CI: Confidence Intervals. Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

[3] Hazard ratio is calculated from a stratified Cox regression model with Placebo as the denominator, with two-sided 95% CI. Stratification factors are Chromosome 1p19q codeletion status (co-deleted or not co-deleted) and Tumor size at Baseline per local assessment (longest diameter of ≥ 2 cm or < 2 cm).

[4] Two-sided P-value is calculated from stratified log-rank test using the stratification factors given in [3].

NE: Not Estimable.

Table 14.3.7.1.1.18a

Summary of Time to First Severe (Grade 3, 4, 5) Treatment-Emergent Adverse Events Excluding Disease-Related Events on Datacut 07Mar2023
 (Safety Analysis Set without Japanese Subjects)

	Placebo N=163	Vorasidenib N=167
Subjects with Any TEAE		
Number of events, n(%) [1]	20 (12.3)	40 (24.0)
Median time to event (month) (95% CI) [2]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95% CI) [3]		1.86 (1.09, 3.19)
P-value [4]		0.0217

The Safety Analysis Set will include all subjects who receive at least 1 dose of the study treatment. Subjects will be classified according to the treatment received.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) presented in the summary tables include the AEs that begin or worsen on or after the start of study drug through 28 days after the last dose of study drug.

The denominator used to calculate percentages is N, the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group. n is the number of subjects in the Safety Analysis Set without Japanese Subjects within each treatment group in each category. MedDRA version 26.0 is used.

Subjects who did not experience an event summarized in the table, will be censored at either the date of last study drug dose + 28 days, crossover date - 1, date of death, date of last contact and data cutoff date, whichever occurs first.

[1] Time to event = (Date of the first event/date of censoring - Date of first study drug dose + 1) / 30.4375.

[2] CI: Confidence Intervals. Quartile estimates from product-limit (Kaplan-Meier) method. Confidence intervals from Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.

[3] Hazard ratio is calculated from a stratified Cox regression model with Placebo as the denominator, with two-sided 95% CI. Stratification factors are Chromosome 1p19q codeletion status (co-deleted or not co-deleted) and Tumor size at Baseline per local assessment (longest diameter of >=2 cm or <2 cm).

[4] Two-sided P-value is calculated from stratified log-rank test using the stratification factors given in [3].

NE: Not Estimable.

Cutoff Date: 07MAR2023

Program Name: AG881C004\Biostatistics\Production\Tables\EFFMAR23\t14-3-7-1-1-18a-ttsev-edr.sas

Date: 25MAR2026 06:30

5.2 Stellungnahme des BPI

Datum	26. Februar 2026
Stellungnahme zu	Vorasicidenib / Voranigo
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></p> <p>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.</p> <p>WHO Grad 2 Gliome sind eine Form von Gehirntumoren, die nicht kurativ behandelbar ist und häufig junge Patienten trifft. Nach OP erfolgt eine Watch-and-Wait-Strategie oder eine direkte adjuvante Therapie mit relevanten Toxizitätsaspekten; zielgerichtete Optionen fehlten bislang. Therapieziele sind Krankheitskontrolle, Symptomreduktion und Erhalt der Lebensqualität.</p> <p>In der Zulassungsstudie INDIGO verbesserte Vorasidenib das progressionsfreie Überleben signifikant und reduzierte das Progressionsrisiko um 65 %. Zusätzlich zeigte sich ein klarer Vorteil beim Tumolvolumen und objektiven Ansprechen. Die Anfallslast war unter Vorasidenib deutlich geringer (u. a. >3-fach weniger Anfälle; -65 % Anfallsrate pro Personenjahr). Die Lebensqualität blieb erhalten und verbesserte sich bei anfallsbetroffenen Patienten.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Anerkennung der epileptischen Anfälle als patientenrelevanter Endpunkt</u></p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 7f:</i> Epileptische Anfälle</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epileptische Anfälle stellen eines der belastendsten und alltagsrelevantesten Symptome bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen dar, da sie Mobilität, Erwerbsfähigkeit und Lebensqualität maßgeblich beeinträchtigen.</p> <p>In der INDIGO-Studie erfolgte ihre Erfassung prospektiv über Patiententagebücher mit ergänzender ärztlicher Validierung bei jeder Visite, was einem international anerkannten Standard zur Seizure-Dokumentation bei Hirntumorpatienten entspricht.</p> <p>Die verfügbaren Studiendaten zeigen deutlich, dass unter Placebo 5.124 Anfälle auftraten, während unter Vorasidenib lediglich 1.541 Ereignisse registriert wurden. Zudem sank die Rate epileptischer Anfälle pro Personenjahr um rund 65 % (Rate Ratio 0,36; 95 % KI 0,14–0,89; $p = 0,0263$). Parallel hierzu nahm das Tumolvolumen unter Vorasidenib signifikant ab, während es unter Placebo anstieg, was den bekannten Zusammenhang zwischen Tumorprogression und Anfallshäufigkeit zusätzlich bestätigt.</p> <p>Diese konsistente Evidenz unterstreicht sowohl die methodische Validität als auch die hohe patientenrelevante Bedeutung dieses Endpunkts. Aus Sicht des BPI ist die Anerkennung dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung daher uneingeschränkt gerechtfertigt.</p>	<p>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 Prüferinnen beziehungsweise Prüfer beurteilt. Zudem wird die Anfallsaktivität über Veränderungen in der Einnahme antiepileptischer Medikamente (Häufigkeit der Einnahme; Dosierung) erfasst.</p> <p>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 Auswertmethode darstellt und die zusätzliche</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Häufigkeit und Schweregrad epileptischer Anfälle werden vom G-BA als patientenrelevant angesehen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ vorgelegt und mit der Stellungnahme Sensitivitätsanalysen mit konsistenten Ergebnissen nachgereicht.</p> <p>Insgesamt führt dies dazu, dass die Daten zur „Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ trotz methodischer Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p> <p>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.</p>
<p><u>Übertragbarkeit der INDIGO Studie auf den deutschen Versorgungskontext</u></p> <p>Die INDIGO-Population entspricht klinisch jener Patientengruppe, die in Deutschland nach der Resektion üblicherweise in ein Watch-and-Wait-Management überführt wird.</p> <p>Das häufig diskutierte Alterskriterium von ≥ 40 Jahren wird in der deutschen Versorgungspraxis nicht als starres Ausschlusskriterium angewendet, was Registerdaten aus dem deutschen LoG-Glio Register bestätigenⁱ. Dies wird durch die aktuelle NCCN-Leitlinie bestätigt, in der das Alter keine Rolle bei der Therapie-Entscheidung spielt, vielmehr der Allgemeinzustand der Patienten.ⁱⁱ</p> <p>Das Studiendesign der Studie INDIGO spiegelt diese klinische Praxis klar wider, da sie nicht-enhancing IDH-mutierte WHO-Grad-2-Gliome</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 5:</i></p> <p>zur Patientenpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:</p> <p>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 Tumorresektion (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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einschließen. Zudem wurden ausschließlich Patienten mit guter funktioneller Reserve (KPS \geq 80) und ohne unmittelbare Indikation zur Radiochemotherapie berücksichtigt.</p> <p>Daher sieht der BPI eine hohe Übertragbarkeit der Studiendaten auf die Versorgungssituation in Deutschland.</p>	<p>40 Jahre, subtotale Resektion, neurologische Symptome und unkontrollierbare epileptische Anfälle (mindestens 3 Medikamente und mindestens eine Kombinationstherapie) genannt.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

ⁱ Ziebart, A., Onken, J., Nadji-Ohl, M. *et al.* Low tumour burden is associated with observation after surgery in patients with grade 2 astrocytoma and oligodendroglioma: results from the prospective multicentre LoG-Glio registry. *J Neurooncol* **176**, 14 (2026). <https://doi.org/10.1007/s11060-025-05279-4>

ⁱⁱ NCCN Guideline: Central Nervous System Cancers - Version 3.2025; [Central Nervous System Cancers - Guidelines Detail](#)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis:

ⁱ Ziebart, A., Onken, J., Nadji-Ohl, M. *et al.* Low tumour burden is associated with observation after surgery in patients with grade 2 astrocytoma and oligodendroglioma: results from the prospective multicentre LoG-Glio registry. *J Neurooncol* **176**, 14 (2026). <https://doi.org/10.1007/s11060-025-05279-4>

ⁱⁱ NCCN Guideline: Central Nervous System Cancers - Version 3.2025; [Central Nervous System Cancers - Guidelines Detail](#)

5.3 Stellungnahme der SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	06. März 2026
Stellungnahme zu	Vorasidenib/Voranigo
Stellungnahme von	SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16. Februar 2026 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Vorasidenib (Voranigo) gemäß §35a SGB V (1). Der G-BA beauftragte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Therapiekosten sowie der Patientenzahlen für den Wirkstoff Vorasidenib (Voranigo) und veröffentlichte diese ebenfalls am 16. Februar 2026 (2). Der Wirkstoff wurde am 17. September 2025 von der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittel-anreichernden 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. Die Zulassung erfolgte als Orphan Drug (3,4).</p> <p>Die SUN Pharmaceuticals Germany GmbH (nachfolgend: SUN Pharma) nimmt Stellung zur der Nutzenbewertung des G-BA.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.14	<p>Kein Anfallen von zusätzlich notwendigen Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) als Bestandteil der Jahrestherapiekosten von Vorasidenib</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Aus der Fachinformation lassen sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Laborleistungen, wie beispielsweise die Kontrolle der Leberenzyme sowie des Gesamtbilirubin, entnehmen (2).</p> <p><u>Position SUN Pharma:</u></p> <p>Es fallen aus Sicht von SUN Pharma keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, die in der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Vorasidenib berücksichtigt werden müssten. Die notwendige Bestimmung des Isocitratdehydrogenase (IDH)-Mutationsstatus, die maßgeblich für die Therapieentscheidung hin zu Vorasidenib ist, wird gemäß deutscher Onkopedia-Leitlinie sowie S2k-Leitlinie regelhaft als fester Bestandteil der Diagnostik durchgeführt. Die</p>	<p><i>Zu Therapiekosten; aus den Tragenden Gründen S. 14:</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bestimmung des IDH-Mutationsstatus erfolgt hierbei bei allen Patientinnen und Patienten mit Gliom unabhängig von der Therapieentscheidung als regelhafte Leistung durchgeführt (5,6). Die ergänzende, regelmäßige Bestimmung von Laborparametern wie die Bestimmung eines großen Blutbildes und eines Leberfunktionstests sind gemäß Fachinformation von Vorasidenib zwar notwendig (4), gehen jedoch nicht über den üblichen Behandlungsaufwand hinaus. Infolgedessen fallen aus Sicht von SUN Pharma keine zusätzlichen GKV-Kosten für die Therapie mit Vorasidenib an. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für anfallende Routineuntersuchungen werden in der Regel vom G-BA nicht abgebildet (7,8).</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach §35a SGB V Absatz 1 Satz 11 i.V.m. Kapitel 5 §12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Vorasidenib. Datum der Veröffentlichung: 16. Februar 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9347/2026-02-16_Nutzenbewertung-G-BA_Vorasidenib_D-1256.pdf [Zugriff am: 06.03.2026].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vorasidenib (Astrozytom oder Oligodendrogliom). Bewertung gemäß §35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. IQWiG-Berichte – 2189. Stand: 11.02.2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9348/2026-02-16_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Vorasidenib_D-1256.pdf [Zugriff am 06.03.2026].
3. Servier Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Vorasidenib (Voranigo®) Modul 2. Stand: 10.11.2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9342/2025_11_10_Modul2_Vorasidenib.pdf [Zugriff am: 06.03.2026].
4. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Voranigo® Filmtabletten. Stand: September 2025.
5. Wick W. et al. Gliome, S2k-Leitlinie 2021. in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: https://www.dgn.org/wp-content/uploads/2021/07/030099_LL_Gliome_2021_final.pdf [Zugriff am: 06.03.2026].
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Gliome im Erwachsenenalter. Stand: August 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/version-13032024T103600/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 06.03.2026].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Epcoritamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). Stand: 04. April 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10368/2024-04-04_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-980_TrG.pdf [Zugriff am: 06.03.2026].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien). Stand: 17. April 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11411/2025-04-17_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1133_TrG.pdf [Zugriff am: 06.03.2026].

5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	06.03.2026
Stellungnahme zu	Vorasidenib (Voranigo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Tobias Herden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Februar 2026 eine Nutzenbewertung zu Vorasidenib (Voranigo) von Servier Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Vorasidenib 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 (siehe Abschnitt 5.1). In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie INDIGO würden sich weder positive noch negative Effekte zeigen. Eine Reihe an Vorteilen (wie beim primären Endpunkt PFS oder der Rate der epileptischen Anfälle) wird in der Nutzenbewertung nicht anerkannt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Tumorsprechen, Tumorstadium und Zeit bis zur nächsten Intervention nicht berücksichtigt wurden. Der</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 8f:</i></p> <p>Tumorvolumen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Das Tumorstadium ist in der Studie INDIGO eine Komponente des Endpunkts Tumorstadium und wird operationalisiert als prozentuale Veränderung des Tumorstadiums (gemessen in Kubikmillimetern). Die Bestimmung des Tumorstadiums, gemessen mittels MRT, basierend auf der Beurteilung der radiologischen Befunde durch ein verblindetes, unabhängiges Reviewkomitee (BIRC) erfolgte zu Baseline und analog dem Zeitplan der Tumorstadiumbewertung für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ bis zu einer vom BIRC bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum Beginn einer neuen Antitumorthherapie.</p> <p>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.</p> <p>Da es sich um klinisch relevante Ergebnisse handelt, werden diese ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der DGHO, NOA

Datum	9. März 2026
Stellungnahme zu	Vorasidenib
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, NOA

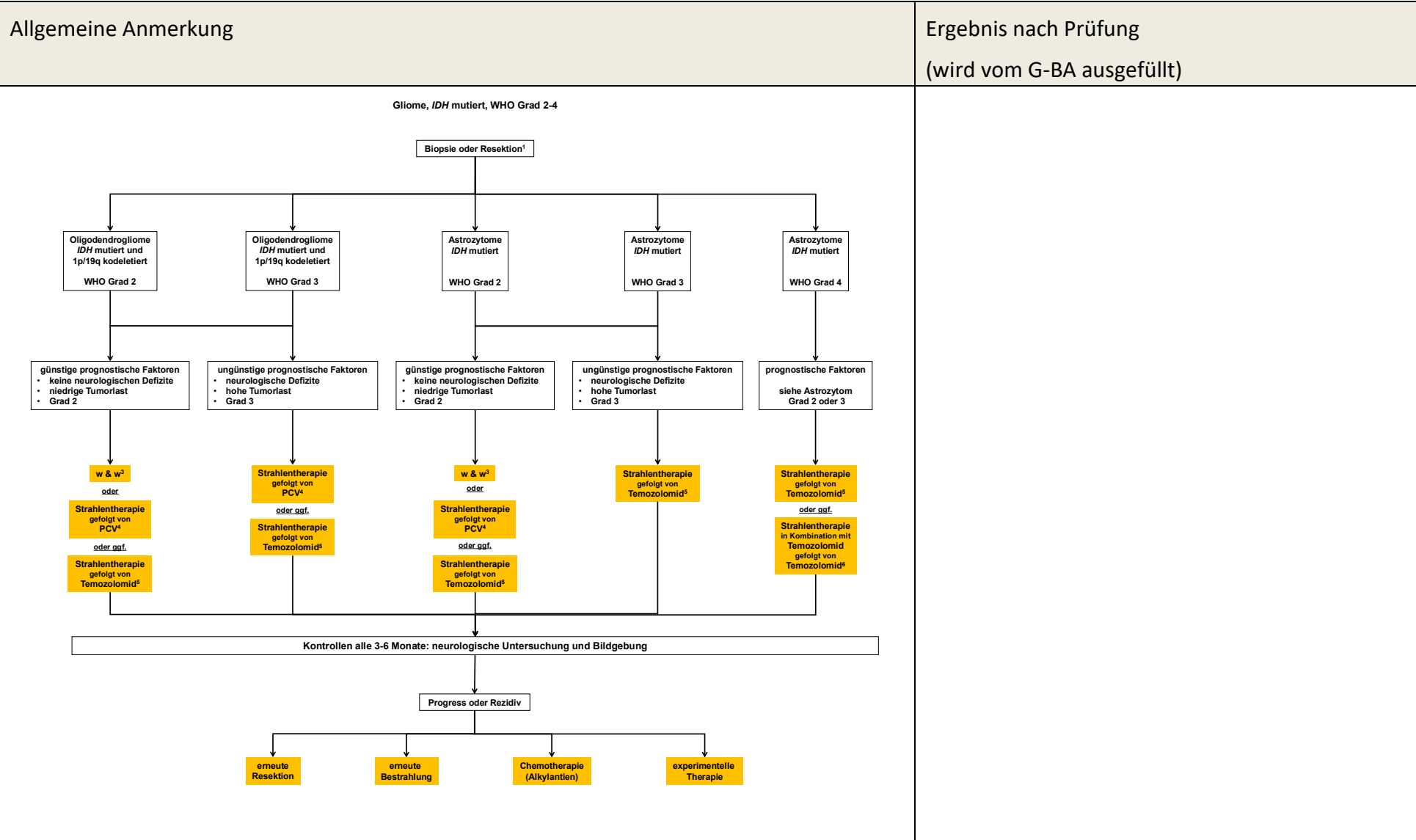
Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist die erste frühe Nutzenbewertung von Vorasidenib (Voranigo®). Vorasidenib ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen oder jugendlichen Patientinnen und Patienten (Pat.) ab 12 Jahren mit überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132- Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. Vorasidenib hat einen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Vorasidenib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aufgrund des Orphan Drug Status nicht festgelegt. Placebo ist die angemessene Kontrolle in der Zulassungsstudie. • Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der randomisierten Studie Phase-III-Studie INDIGO zum Vergleich des oralen IDH1/2-Inhibitors Vorasidenib versus Placebo. Das mediane Alter in der Studie lag bei 40 Jahren, die Randomisierung erfolgt 1:1. 				Subgruppen	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subgruppen	ZVT	pU				G-BA															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-																

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • In INDIGO führte Vorasidenib gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Steigerung der Ansprechrate und der Zeit bis zur nächsten therapeutischen Intervention. Vorasidenib reduzierte die Zahl und Rate epileptischer Anfälle. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 22,8% im Vorasidenib- vs 13,5% im Placebo-Arm. Früher Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse erfolgte bei 3,6% der Pat. im Vorasidenib- vs 1,2% im Kontrollarm. • Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er identifiziert weder positive noch negative Effekte von Vorasidenib. • ESMO-MCBS v1.1 Vorasidenib: 3 • Wir begrüßen die hohe Transparenz der Daten im eingereichten Dossier mit einem Umfang von fast 20.000 Seiten. Allerdings könnte diese Transparenz auch durch eine stärker fokussierte Präsentation mit der Möglichkeit der Nachreichung erforderlicher Daten gewährleistet werden. <p>Vorasidenib ist die erste gezielte Therapieoption bei Gliomen mit IDH1/2-Mutationen. Die Therapie führt zur signifikanten Verzögerung des Krankheitsprogresses bei Pat. mit Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen, die keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Gliome sind die häufigsten primären Hirntumoren des Erwachsenen. Die altersstandadisierte Inzidenz in Europa liegt bei 6 / 100.000 Einwohner pro Jahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Etwa die Hälfte der Pat. werden mit der bösartigsten Form, dem Glioblastom WHO Grad 4, diagnostiziert. Die 5. Edition der WHO Klassifikation aus dem Jahr 2021 etabliert neben histologischen auch molekulare Kriterien [1].</p> <p>Die Prognose hängt in erster Linie von molekularen Markern und erst in zweiter Linie von der WHO-Gradierung ab. Weitere günstige prognostische Faktoren sind niedriges Alter (<40 Jahre),</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tumordurchmesser <6 cm, fehlendes Überschreiten der Mittellinie und Fehlen neurologischer Defizite [2, 3].	
3. Stand des Wissens In der großen Mehrzahl von diffusen Gliomen Grad 2 werden Mutationen in den Genen der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1) oder 2 (IDH2) nachgewiesen. Gliome mit IDH-Mutationen werden in der aktuellen WHO-Klassifikation als eigenständige Krankheitsentitäten klassifiziert [1]. Dabei werden Gliome mit einer Kodeletion 1p/19q als Oligodendrogliome, ohne Kodeletion als Astrozytome bezeichnet. Standard ist die chirurgische Resektion. Das weitere Vorgehen orientiert sich an der Prognose. Eine Übersicht über die empfohlenen Optionen ist in Abbildung 1 dargestellt, inhaltlich basierend auf der aktuellen ESTRO/EANO Leitlinie [3]:	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: DGHO, NOA

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Grundlage des Algorithmus ist die kritische Abwägung der Verbesserung der Prognose durch Strahlen- und/oder Chemotherapie gegenüber den damit assoziierten Nebenwirkungen. Diese können insbesondere bei neurokognitiven Störungen langfristig und progredient sein.</p> <p>Vorasidenib (AG-881) ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse. Es hemmt die enzymatische Aktivität mutierter IDH1- und IDH2-Enzyme. Vorasidenib ist liquorgängig. Es wird oral in einer Dosis von 40 mg / Tag appliziert. Daten aus der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Therapie mit Vorasidenib bei Pat. mit IDH-mutiertem Gliom Grad 2</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontroll e</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>Anfälle² (Ratio³)</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>TTNI⁵ (HR³)</th> <th>ÜLZ⁶ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INDIGO [4], Dossier</td> <td>residuales oder rezidivierend es Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2- Mutation, ab 12 Jahren</td> <td>Placebo</td> <td>Vorasidenib</td> <td>331</td> <td>4,4 vs 12,5⁶ p = 0,0472</td> <td>11,37 vs n.e. 0,35⁷ p < 0,0001</td> <td>20,11 vs n.e. 0,25⁷ p < 0,0001</td> <td>n.e. vs n. n. s.⁹</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² Anfälle – Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahrin; ³ R – Ratio, HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁵ TTNI – Zeit bis zur nächsten therapeutischen Intervention, in Monaten; ⁶ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht; ⁸ n. s. – nicht signifikant;</p>		Studie	Pat.	Kontroll e	Neue Therapie	N ¹	Anfälle ² (Ratio ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	TTNI ⁵ (HR ³)	ÜLZ ⁶ (HR ³)	INDIGO [4], Dossier	residuales oder rezidivierend es Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2- Mutation, ab 12 Jahren	Placebo	Vorasidenib	331	4,4 vs 12,5 ⁶ p = 0,0472	11,37 vs n.e. 0,35 ⁷ p < 0,0001	20,11 vs n.e. 0,25 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n. n. s. ⁹							
Studie	Pat.	Kontroll e	Neue Therapie	N ¹	Anfälle ² (Ratio ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	TTNI ⁵ (HR ³)	ÜLZ ⁶ (HR ³)																		
INDIGO [4], Dossier	residuales oder rezidivierend es Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2- Mutation, ab 12 Jahren	Placebo	Vorasidenib	331	4,4 vs 12,5 ⁶ p = 0,0472	11,37 vs n.e. 0,35 ⁷ p < 0,0001	20,11 vs n.e. 0,25 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n. n. s. ⁹																		

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorsidenib wurde im August 2024 von der FDA, und im September 2025 für die EU zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Vorasidenib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im deutschen Versorgungskontext ist abwartendes Verhalten (w & w) eine angemessene Vergleichstherapie.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der erneuten Nutzenbewertung ist die randomisierte, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie INDIGO, in die Pat. ab dem Alter von 12 Jahren mit residualem oder rezidivierendem Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation eingeschlossen wurden. Pat. hat keine andere Therapie als die Resektion erhalten. Die Randomisierung erfolgte 1:1.</p> <p>Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 40 Jahren. Das Geschlechterverhältnis m:w lag bei 56,5 zu 43,5%.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Letzter Datenschnitt war der 7. März 2023. Das Studienende ist für Mai 2028 vorgesehen.</p> <p>Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Studienendpunkte. Zum Datenschnitt war ein Patient im Vorasidenib-, kein Patient im Placebo-Arm verstorben.</p>	<p><i>Aus den Tagenden Gründen S. 6ff:</i></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie INDIGO definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Es trat nur ein Todesfall im Vorasidenib-Arm auf, womit sich für diesen Endpunkt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ergibt.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur nächsten Intervention</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von INDIGO. Vorasidenib führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des PFÜ (HR 0,35; p < 0,0001).</p> <p>Die Zeit bis zur nächsten therapeutischen Intervention war einer der sekundären Endpunkte. Hier führte Vorasidenib zur signifikanten Verlängerung.</p> <p>Die volumetrisch bestimmte Tumorwachstumsrate vor und während der Therapie mit Vorasidenib oder Placebo stellte einen weiteren sekundären Endpunkt dar. Die mittlere</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>prozentuale Veränderung alle 6 Monate lag im Vorasidenib-Arm bei -1,3%, im Placebo-Arm zeigte sich eine Zunahme von 14,4% ($p < 0,001$).</p>	<p>modifiziertem Response Assessment for Neuro-Oncology for Low-Grade Gliomas (RANO-LGG).</p> <p>Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vorasidenib im Vergleich zu Placebo.</p> <p>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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 8f:</i></p> <p>Tumorvolumen</p> <p>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.</p> <p>Angesichts zunehmend hoher Anteile an fehlenden Werten im Studienverlauf werden die Ergebnisse zu Zyklus 13 betrachtet, zu dem</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Tumorvolumenmessungen 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 Tumorvolumens unter Vorasidenib im Vergleich zu Placebo. Diese Ergebnisse zur Veränderung des Tumorvolumens werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Da es sich um klinisch relevante Ergebnisse handelt, werden diese ergänzend dargestellt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Epileptische Anfälle</p> <p>Epileptische Anfälle waren ein explorativer Endpunkt. Dabei wurden im Vorasidenib-Arm von 53 Personen insgesamt 1.541 epileptische Anfälle mit Tagebuch dokumentiert (Rate pro Personenjahr 4,4). Im Placebo-Arm wurden von 55 Personen insgesamt 5.124 epileptische Anfälle berichtet (Rate pro Personenjahr 12,5). Die Ratio der epileptischen Anfälle pro Personenjahr lag unter Vorasidenib bei 0,35 [0,12; 0,99]; p = 0,0472.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 7f:</i></p> <p>Epileptische Anfälle</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Eintragungen im Patiententagebuch durch Prüfärztinnen beziehungsweise Prüfärzte beurteilt. Zudem wird die Anfallsaktivität über Veränderungen in der Einnahme antiepileptischer Medikamente (Häufigkeit der Einnahme; Dosierung) erfasst.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Daten zu Baseline, zur Vollständigkeit der Tagebucheinträge, zu „anhaltenden epileptischen Anfällen und Angaben zur Einordnung der epileptischen Anfälle als UE oder im Rahmen des Wirksamkeitseindpunktes 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.</p> <p>Häufigkeit und Schweregrad epileptischer Anfälle werden vom G-BA als patientenrelevant angesehen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>methodischer Unsicherheiten für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.</p> <p>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.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung von Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden die Skalen FACT-Br und EQ-5D VAS eingesetzt. Dabei zeigten sich Veränderungen zugunsten des Vorasidenib-Arms, erreichten aber nicht das statistische Signifikanzniveau. Bei zusätzlichen Analysen von Patienten mit mindestens einem Anfall bzgl. Gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen FACT Br (Trend) und FACT BrS (p=0,033) Hinweise für einen Effekt der Anfallsreduktion auf die Lebensqualität.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 9:</i></p> <p>Lebensqualität</p> <p>Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain (FACT-Br)</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 7:</i></p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>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.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse lagen in MOTION bei 22,8 im Vorasidenib- vs 13,5% im Placebo-Arm. Am häufigsten traten Erhöhungen von Laborwerten auf: SGOT, SGPT und Gamma-GT. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 3,6 vs 1,2 %.</p> <p>Eine Übersicht gibt Tabelle 3 mit Daten aus der Primärpublikation.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 9/10:</i></p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<p>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [4]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Event</th> <th colspan="2">Vorasicidenib (N=167)</th> <th colspan="2">Placebo (N=163)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥3</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="4" style="text-align: center;"><i>number (percent)</i></td> </tr> <tr> <td>Any adverse event</td> <td>158 (94.6)</td> <td>38 (22.8)</td> <td>152 (93.3)</td> <td>22 (13.5)</td> </tr> <tr> <td>Increased alanine aminotransferase</td> <td>65 (38.9)</td> <td>16 (9.6)</td> <td>24 (14.7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Increased aspartate aminotransferase</td> <td>48 (28.7)</td> <td>7 (4.2)</td> <td>13 (8.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Increased γ-glutamyltransferase</td> <td>26 (15.6)</td> <td>5 (3.0)</td> <td>8 (4.9)</td> <td>2 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>Coronavirus disease 2019</td> <td>55 (32.9)</td> <td>0</td> <td>47 (28.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>54 (32.3)</td> <td>1 (0.6)</td> <td>52 (31.9)</td> <td>2 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>45 (26.9)</td> <td>0</td> <td>44 (27.0)</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>41 (24.6)</td> <td>1 (0.6)</td> <td>27 (16.6)</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> </tbody> </table>	Event	Vorasicidenib (N=167)		Placebo (N=163)		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3		<i>number (percent)</i>				Any adverse event	158 (94.6)	38 (22.8)	152 (93.3)	22 (13.5)	Increased alanine aminotransferase	65 (38.9)	16 (9.6)	24 (14.7)	0	Increased aspartate aminotransferase	48 (28.7)	7 (4.2)	13 (8.0)	0	Increased γ-glutamyltransferase	26 (15.6)	5 (3.0)	8 (4.9)	2 (1.2)	Coronavirus disease 2019	55 (32.9)	0	47 (28.8)	0	Fatigue	54 (32.3)	1 (0.6)	52 (31.9)	2 (1.2)	Headache	45 (26.9)	0	44 (27.0)	1 (0.6)	Diarrhea	41 (24.6)	1 (0.6)	27 (16.6)	1 (0.6)	<p>relevanten 3. Datenschnitt vom 7. März 2023 vorgelegt.</p> <p>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.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p> <p>In der Studie INDIGO trat bei nahezu allen Patientinnen und Patienten im Vorasicidenib-Arm und bei 95,1 % der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE)</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
Event	Vorasicidenib (N=167)		Placebo (N=163)																																																					
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3																																																				
	<i>number (percent)</i>																																																							
Any adverse event	158 (94.6)	38 (22.8)	152 (93.3)	22 (13.5)																																																				
Increased alanine aminotransferase	65 (38.9)	16 (9.6)	24 (14.7)	0																																																				
Increased aspartate aminotransferase	48 (28.7)	7 (4.2)	13 (8.0)	0																																																				
Increased γ-glutamyltransferase	26 (15.6)	5 (3.0)	8 (4.9)	2 (1.2)																																																				
Coronavirus disease 2019	55 (32.9)	0	47 (28.8)	0																																																				
Fatigue	54 (32.3)	1 (0.6)	52 (31.9)	2 (1.2)																																																				
Headache	45 (26.9)	0	44 (27.0)	1 (0.6)																																																				
Diarrhea	41 (24.6)	1 (0.6)	27 (16.6)	1 (0.6)																																																				

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nausea	36 (21.6)	0	37 (22.7)	0	<p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil.</p> <p>Therapieabbrüche wegen UE</p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE liegen keine Daten vor.</p> <p>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.</p>
	Dizziness	25 (15.0)	0	26 (16.0)	0	
	Seizure	23 (13.8)	7 (4.2)	19 (11.7)	4 (2.5)	
	Constipation	21 (12.6)	0	20 (12.3)	0	
	<p>Data sind in %. Basis der Dokumentation sind die National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0.</p>					
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er identifiziert weder positive noch negative Effekte.</p>					<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Diskussion</p> <p>Die Zulassung von Vorasidenib beginnt, eine therapeutische Lücke zu füllen. Bisher wurde zur Therapie von Gliomen nur die Kombination Dabrafenib / Trametinib bei pädiatrischen Pat. ab 1 Jahr mit Nachweis einer BRAF V600E-Mutation zugelassen. Vorasidenib hemmt als dualer Inhibitor von IDH1/2 einen relevanten Pathomechanismus von Gliomen.</p> <p>Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist bei diesem Krankheitsbild mit langsamen klinischen Verlauf und einem Patientenkollektiv mit einem Altersmedian von 40 Jahren kein geeigneter Endpunkt. Im AMNOG-Verfahren wird progressionsfreies Überleben nicht als relevanter Endpunkt anerkannt. Diese Festlegung ist umstritten. Während es Konsens darüber gibt, dass nicht Laborwerte oder Bildbefunde sondern Pat. behandelt werden, ist der Nachweis eines signifikanten Progress in vielen Situationen Therapie-steuernd. Das trifft auch auf die Gliome zu. Bei bildgebendem Progress nach den RANO-Kriterien wird eine bisher eingeschlagene Therapiestrategie beendet. Das trifft in besonderem Maße auf das in INDIGO eingeschlossene Patientenkollektiv zu. Hier war die initiale Entscheidung eines abwartenden Verhaltens getroffen worden. Das erfordert ein besonderes Maß an patientenzentrierter Kommunikation.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 5:</i></p> <p>zur Patientenpopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:</p> <p>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 Tumorsektion (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 ≥ 40 Jahre, subtotale Resektion, neurologische</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie erwartet, zeigte sich in INDIGO eine hohe Konkordanz zwischen bildgebendem Progress und Wechsel der Therapie. In beiden Endpunktkategorien lag der Hazard Ratio <0,5.</p> <p>Das GBA Dossier betrachtet auch den Endpunkt „Tumorstadium“ als nicht unmittelbar patientenrelevant und würdigt dessen Ergebnisse daher nicht.</p> <p>PFS, TTNi und Tumorstadium sind nach Ansicht der Fachgesellschaften jedoch insgesamt Endpunkte von hoher Patientenrelevanz. Dabei ist zunächst maßgeblich, dass progredientes und nicht kontrolliertes Tumorstadium die unvermeidbaren neurologischen Symptome und den Tod verursachen, auch wenn dies in der spezifischen Studien-Konstellation (noch) nicht erkennbar ist. Zweitens besteht bei Tumorstadium nach RANO-Kriterien die Indikation zur Radiochemotherapie, wie dies auch im Vorasidenib-Arm gehandhabt wurde. Die trotz der nachgewiesenen Effizienz der Radiochemotherapie dadurch resultierenden negativen tumor- neuro- und immunbiologischen Langzeiteffekte einschließlich einer hohen Frequenz neurokognitiver Defizite bei Langzeitüberlebenden [7-9] und einer Malignisierung der Tumoren durch genotoxischen Stress [10, 11] sind als maßgebliche Ursachen von Einschränkungen der Lebensqualität sowie Therapieresistenz und Tod zu betrachten.</p> <p>Spezifisch für die Tumorstadium liegt dabei auch belastbare Literatur vor, die eine höhere Wachstumsrate als prädiktiv für die Entwicklung von TTNi und OS belegt [12, 13]. Die in INDIGO nachgewiesene Reduktion der Tumorstadium in den volumetrischen Analysen unter Vorasidenib (+46,5% Tumorstadium Placebo versus -1,0% Vorasidenib</p>	<p>Symptome und unkontrollierbare epileptische Anfälle (mindestens 3 Medikamente und mindestens eine Kombinationstherapie) genannt.</p> <p>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.</p> <p>Die Fachgesellschaften haben in der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung dargelegt, dass ein Alter von ≥ 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</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>über den Behandlungszeitraum) ist daher unter beiden Gesichtspunkten (Verzögerung von Folgetherapien und Aussicht auf längeres Überleben) patientenrelevant.</p> <p>Darüber hinaus führt die Therapie mit Vorasidenib zu einer deutlichen und signifikanten Senkung der Rate epileptischer Anfälle, einer für die Betroffenen aber auch für das Umfeld besonders belastenden Symptomatik. Dies ist kongruent mit der bekannt hohen Frequenz von Anfällen bei Patienten mit IDH-mutanten LGG und der beobachteten Tumolvolumen-Reduktion durch Vorasidenib im Vergleich zu Placebo, da bekannt ist, dass Tumoransprechen Epilepsie reduziert [14]. Neben der Tumorgröße sind dabei tumorbiologische Effekte maßgeblich. So kann 2-HG, welches bei LGG-Patienten in exzessiven Mengen im Tumorbereich gebildet wird, auch direkt glutamaterge exzitatorische Synapsen binden und so prokonvulsiv wirken [15]. Ein weiterer, downstream von 2-HG lokalisierter, Effektor ist die Serin-/Threonin-Kinase mTOR, deren Überaktivierung in Neuronen des Tumorbereichs ebenfalls prokonvulsiv wirken kann [16]. Eine Reduktion der Anfallsfrequenz durch Vorasidenib ist daher auch mit der massiven Senkung der 2-HG-Konzentrationen [17] erklärlich.</p> <p>Es ist dabei etabliert, dass Anfallsreduktion für die Gesundheits-bezogene Lebensqualität betroffener Patienten einen Schlüsselfaktor darstellt [18]. Insofern sind die zusätzlichen explorativen Analysen des pU stimmig, auch wenn lediglich in der FACT BrS Skala Signifikanz für die Unterschiede der Lebensqualität erreicht wird und die Zahl betroffener Patienten aus statistischer Sicht problematisch klein war.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p>	<p>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 Kompletresektion der im Bild sichtbaren Veränderungen.</p> <p>Die Studienpopulation der Studie INDIGO wird bezüglich der Eignung für eine Watch and Wait Strategie somit vom G-BA als adäquat eingeschätzt.</p> <p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 10:</i></p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine ZVT festgelegt. Placebo ist der korrekte Komparator in der Zulassungsstudie.</p> <p><u>Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext</u></p> <p>Bzgl. der Frage des GBA-Dossier (Punkt 4.2.) nach der Übertragbarkeit der vorgelegten Daten aus der Studie INDIGO auf den deutschen Versorgungskontext (betreffend insbesondere alle Pat. ≥ 40 Jahre) ist festzuhalten, dass historisch bei der Definition von Hochrisiko-LGG-Patienten ein Alter >40 J. als Risikomerkmal betrachtet wurde. Dies stellte in Studien und Leitlinien ein Ausschlussmerkmal für eine watch & wait Strategie dar. Diese Einschätzung ist jedoch als veraltet zu betrachten, weil sie vor Bekanntwerden der IDH-Mutationen etabliert wurde und dabei durch ein Überwiegen von IDH-Wildtyp-Tumoren mit Glioblastombiologie in höheren Altersgruppen eine Verzerrung entstand. Nach Stratifizierung für molekulare Faktoren stellt höheres Alter bei IDH-mutanten Gliomen keinen starken Risikofaktor dar [19, 20] und es besteht Konsens, dass Alter entsprechend auch nicht mehr als Ausschluss für eine mögliche watch & wait Strategie zu betrachten ist [21]. Auch die Einschätzung des Faktors "sichtbarer bzw. residuärer Tumor" als Folge von lediglich erfolgter Teilresektion oder bei Rezidiv nach Komplettresektion hat sich verändert. Hintergrund ist, dass die RTOG 9802 Studie zwar die überlegene Effizienz der Radiochemotherapie gegenüber Bestrahlung alleine gezeigt hat, aber nicht adressiert hat, ob diese Patienten sofort behandelt werden müssen. Entsprechend wurden die NCCN-Guidelines geändert [22]. In dieser Situation, d. h. bei Pat. mit IDH-mutantem LGG und Rest- oder Rezidivtumor, neurologisch asymptomatisch oder stabil, wird Observation unter engmaschigen MRT Kontrollen als vertretbar angesehen. Die in Überarbeitung befindlichen</p>	<p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutschen Leitlinien von DGN/NOA und DGHO werden daher entsprechende Formulierungen erhalten. Die Therapie der Studienpopulation erscheint daher mit dem Deutschen Versorgungskontext kongruent.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im Vorasidenib liegt bei 22,8%. Nebenwirkungen führten selten zum Therapieabbruch. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Laborveränderungen von Leberenzymen ohne klinische Symptomatik.</p> <p>Bei Einnahme von Vorasidenib ist die mögliche Interaktion mit anderen Arzneimitteln zu beachten. Vorasidenib ist ein starker Induktor des PregnanX-Rezeptors (PXR), interagiert stark mit CYP1A2-Inhibitoren, und kann bei gleichzeitiger Gabe von CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- oder CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel verringern. Vorasidenib kann die Konzentrationen von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern.</p> <p>Vorasidenib ist die erste gezielte Therapieoption bei Gliomen mit IDH1/2-Mutationen. Die Therapie führt zur signifikanten Verzögerung von Tumorwachstum, Krankheitsprogression und neuro- und genotoxischen Folgetherapien bei Pat. mit Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen, die keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. Vorasidenib reduziert die Rate epileptischer Anfälle.</p>	<p>Daten vor. Bezüglich des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem FACT-Br, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus führt die Therapie mit Vorasidenib zu einer signifikanten Senkung der Rate epileptischer Anfälle, eine für die Betroffenen aber auch für das Umfeld besonders belastenden Symptomatik.</p> <p>Das Gesamtüberleben ist bei diesem Krankheitsbild mit langsamen klinischen Verlauf und einem Patientenkollektiv mit einem Altersmedian von 40 Jahren kein geeigneter Endpunkt.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine ZVT festgelegt. Placebo ist der korrekte Komparator in der Zulassungsstudie.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im Vorasidenib liegt bei 22,8%. Nebenwirkungen führten selten zum Therapieabbruch. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Laborveränderungen von Leberenzymen ohne klinische Symptomatik.</p> <p>Bei Einnahme von Vorasidenib ist die mögliche Interaktion mit anderen Arzneimittel zu beachten. Vorasidenib ist ein starker Induktor des PregnanX-Rezeptors (PXR), interagiert stark mit CYP1A2-Inhibitoren, und kann bei gleichzeitiger Gabe von CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- oder CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite die</p>	<p>schweren UE, der aber insgesamt den Zusatznutzen nicht infrage stellt. nicht Der G-BA stuft somit das Ausmaß des Zusatznutzens von Vorasidenib zur Behandlung von überwiegend 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.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die doppelblinde RCT INDIGO bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel verringern. Vorasidenib kann die Konzentrationen von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern.</p> <p>Vorasidenib ist die erste gezielte Therapieoption bei Gliomen mit IDH1/2-Mutationen. Die Therapie führt zur signifikanten Verzögerung von Tumorwachstum, Krankheitsprogression und neuro- und genotoxischen Folgetherapien bei Pat. mit Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen, die keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. Vorasidenib reduziert die Rate epileptischer Anfälle.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial nicht bewertbar.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Endpunkte der Nebenwirkungen liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO, NOA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusammenfassend leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft einen Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ab.

Literaturverzeichnis

1. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23:1231–1251. DOI: [10.1093/neuonc/noab106](https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106)
2. Baumert BG, Jaspers JPM, Keil VC et al.:ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy for IDH-mutant WHO CNS grade 2 and 3 diffuse glioma. *Radiother Oncol* 2025;Jan:202:110594. DOI: [10.1016/j.radonc.2024.110594](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110594)
3. Mellinghoff IG, van den Bent MJ, Blumenthal DT et al.: Vorasidenib in IDH1-mutant or IDH2-mutant low-grade glioma. *N Engl J Med* 389:589-601, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304194](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304194)
4. Cloughesy TF, van den Bent MJ, Touat M et al.: Vorasidenib in IDH1-mutant or IDH2-mutant low-grade glioma (INDIGO): secondary and exploratory endpoints from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 1665-1675, 2025. DOI: [10.1016/S1470-2045\(25\)00472-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00472-3)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](https://www.esmo.org/education-resources/ESMO-MCBS-Scorecards)
6. Douw L, Klein M, Fagel SS et al.: Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8:810-818, 2009. DOI: [10.1016/S1474-4422\(09\)70204-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70204-2)
7. Habets J, Taphoorn MJB, Nederend S et al.: Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *Neurol* 116:161-168, 2014. DOI: [10.1007/s11060-013-1278-0](https://doi.org/10.1007/s11060-013-1278-0)
8. Blonski M, Obara T, Brzenczek C et al.: Initial PCV Chemotherapy Followed by Radiotherapy Is Associated With a Prolonged Response But Late Neurotoxicity in 20 Diffuse Low-Grade Glioma Patients. *Front Oncol* 1:827897, 2022. DOI: [10.3389/fonc.2022.827897](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.827897)
9. Malta TM, Sabedot TS, Morosini NS et al.: The Epigenetic Evolution of Glioma Is Determined by the IDH1 Mutation Status and Treatment Regimen. *Cancer Res* 84:741-756, 2024. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-23-2093](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-2093)
10. Wu J, Gonzalez Castro LN, Battaglia S et al.: Evolving cell states and oncogenic drivers during the progression of IDH-mutant gliomas. *Nat Cancer* 6:147-157, 2025. DOI: [10.1038/s43018-024-00865-3](https://doi.org/10.1038/s43018-024-00865-3)
11. Bhatia A, Moreno R, Reiner AS et al.: Tumor Volume Growth Rates and Doubling Times during Active Surveillance of IDH-mutant Low-Grade Glioma *Clin Cancer Res*: 30:106-115, 2024. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-23-1180](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-1180)
12. Huang RY, Young RJ, Ellingson BM et al.: Volumetric analysis of IDH-mutant lower-grade glioma: a natural history study of tumor growth rates before and after treatment. *Neuro Oncol* 22:1822, 1830, 2020. DOI: [10.1093/neuonc/noaa105](https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa105)
13. Koekkoek JAF, Dirven L, Heimans JJ et al.: Seizure reduction is a prognostic marker in low-grade glioma patients treated with temozolomide. *J Neurooncol* 126:347-354, 2016. DOI: [10.1007/s11060-015-1975-y](https://doi.org/10.1007/s11060-015-1975-y)
14. Chen H, Judkins J, Thomas C et al.: Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology* 88:1805-1813, 2017. DOI: [10.1212/WNL.0000000000003911](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003911)
15. Mortazavi A, Fayed I, Bachani M et al.: IDH-mutated gliomas promote epileptogenesis through d-2-hydroxyglutarate-dependent mTOR hyperactivation. *Neuro Oncol* 24:1423-1435, 2022. DOI: [10.1093/neuonc/noac003](https://doi.org/10.1093/neuonc/noac003)
16. Mellinghoff IG; L M, Wen PY et al.: Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma:

- a randomized, perioperative phase 1 trial. *Nat Med* 29:615-622, 2023. DOI: [10.1038/s41591-022-02141-2](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02141-2)
17. Reijnefeld JC, Thijs RD, van Thuijl HF et al.: Clinical outcome assessment in patients with epilepsy: The value of health-related quality of life measurements. *Epilepsy Res* 200:107310, 2024. DOI: [10.1016/j.eplesyres.2024.107310](https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2024.107310)
 18. Katzendobler S, Nieddermeyer S, Blobner J et al.: Determinants of long-term survival in patients with IDH-mutant gliomas. *J Neurooncol* 170: 655-664, 2024. DOI: [10.1007/s11060-024-04826-9](https://doi.org/10.1007/s11060-024-04826-9)
 19. Weller M, Felsberg J, Hentschel B et al.: Improved prognostic stratification of patients with isocitrate dehydrogenase-mutant astrocytoma. *Acta Neuropathol* 147:11, 2024. DOI: [10.1007/s00401-023-02662-1](https://doi.org/10.1007/s00401-023-02662-1)
 20. van den Bent MJ, French PJ, Brat D et al.: The biological significance of tumor grade, age, enhancement, and extent of resection in IDH-mutant gliomas: How should they inform treatment decisions in the era of IDH inhibitors? *Neuro Oncol* 36:1805-1822, 2024. DOI: [10.1093/neuonc/noae107](https://doi.org/10.1093/neuonc/noae107)
 21. NCCN Guideline Central Nervous System Cancers, December 2025. [cns.pdf](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Vorasidenib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 23. März 2026

von 14.00 Uhr bis 14.51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Ezernieks

Herr Dr. Weidl

Frau Dr. Klein

Frau Dr. Wodtke

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA)**:

Herr Prof. Dr. Steinbach

Herr Prof. Dr. Wick

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SUN Pharmaceuticals Germany GmbH**:

Herr Müller

Frau Helf

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton

Frau Stein

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag und wir fahren fort mit der Markteinführung des Orphans Vorasidenib zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2-Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation. Basis der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 5. Februar dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer Servier Deutschland GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft als gemeinsame Stellungnahme, von einem weiteren pharmazeutischen Unternehmer, namentlich SUN Pharmaceuticals Germany, als Verbände vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Servier Deutschland müssten anwesend sein Herr Dr. Ezernieks, Herr Dr. Weidl, Frau Dr. Klein und Frau Dr. Wodtke, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Professor Dr. Steinbach und Herr Professor Dr. Wick

(Herr Prof. Dr. Steinbach, NOA: Ich muss ihn entschuldigen. Herr Wick ist noch in einem Treffen mit Wissenschaftsministern und kurzfristig verhindert.)

– alles klar –, für SUN Pharmaceuticals Germany Herr Müller und Frau Helf, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Anton – Fragezeichen – und Frau Stein sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Ezernieks, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Sehr geehrter Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Rahmen dieser Anhörung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vorasidenib zur Behandlung von diffusen Gliomen Stellung nehmen zu dürfen. Zunächst kurz mein Team vorgestellt: Mit mir heute anwesend sind Dr. Anke Klein, Leiterin im Bereich Medical Affairs, sowie Frau Dr. Ursula Wodtke, Leiterin im Bereich Zulassung und Qualitätssicherung. Herr Dr. Daniel Weidl ist der HTA-Manager, der das Dossier federführend betreut hat. Mein Name ist Juris Ezernieks, ich leite die Abteilung Marktzugang bei Servier.

Wir sprechen heute über Patienten mit IDH-mutierten, diffus wachsenden Gliomen. Die Patienten sind vor allem junge Erwachsene, die in einer Lebensphase an diesen Tumoren erkranken, in der andere Familien gründen, berufliche Verantwortung übernehmen und ihren Alltag selbstbestimmt gestalten. Diffuse Gliome wachsen langsam im gesamten Gehirn, und sie verlaufen tödlich. Bis dato gibt es in dem Anwendungsgebiet keine zufriedenstellende zugelassene Therapieoption. Daher ist der medizinische Bedarf für diese Patientengruppe sehr hoch.

Wie schon gesagt, Vorasidenib ist zugelassen zur Behandlung von Grad 2-Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH-1- oder IDH-2-Mutation. Das ist eine zielgerichtete liquorgängige Therapie mit hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit. Aus unserer Sicht sind für die heutige Diskussion insbesondere die folgenden drei Aspekte von Bedeutung: Erstens. Aufgrund der Besonderheit des Therapiegebiets ist die Generierung von Evidenz anhand des klassischen onkologischen Endpunkts Gesamtüberleben im Rahmen einer klinischen Studie nicht patientenorientiert umsetzbar. Zweitens. Vorasidenib zeigt eine signifikante relevante Reduktion des Tumolvolumens im Kopf, das ein zentraler Treiber der Symptomatik und Prädiktor für das Gesamtüberleben ist. Drittens. Epileptische Anfälle sind Ausdruck von Tumoraktivität. Vorasidenib führt durch die Kontrolle des Tumors zu einer signifikanten und relevanten Reduktion der epileptischen Anfälle, die mit einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten einhergeht.

Zum ersten Punkt: Mit der INDIGO-Studie liegt eine methodisch hochwertige, doppelt verblindete Phase-III-RCT vor. Die Generierung von Evidenz anhand klassischer onkologischer Endpunkte wie des Gesamtüberlebens ist in dieser Indikation jedoch aufgrund des langsam progredienten Krankheitsverlaufs methodisch und praktisch limitiert. Die medianen Überlebenszeiten betragen etwa zehn bis 20 Jahre, sodass rein auf das Gesamtüberleben ausgerichtete Studien nicht realisierbar sind. Genau deshalb ist dieses Indikationsgebiet besonders, nicht, weil die Erkrankung weniger schwer wäre, sondern weil sie anders verläuft als aggressive, schnell zum Tode führende Tumorerkrankungen.

Statt dem Endpunkt Gesamtüberleben kommt aufgrund des Charakters der Erkrankung und des jungen Patientenkollektivs anderen patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu. Hierzu zählen insbesondere das Tumolvolumen, das progressionsfreie Überleben sowie die Kontrolle krankheitsprägender Symptome, vor allem epileptischer Anfälle, und die Lebensqualität der Patienten. Diese Endpunkte bilden die Krankheitslast in dieser Indikation adäquat und patientenrelevant ab.

Zum zweiten Punkt: Die Ergebnisse der Studie INDIGO belegen, dass unter Vorasidenib das Tumolvolumen im Kopf reduziert wird, während unter Placebo das Tumolvolumen zunimmt. Der Unterschied von 47,5 Prozent zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant und zeigt eindrucksvoll den Vorteil durch Vorasidenib. Darüber hinaus zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Tumolvolumen und epileptischen Anfällen. Die beobachtete Korrelation unterstreicht somit die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunkts Tumolvolumen. Eine Zunahme des Tumolvolumens geht mit einer erhöhten Anfallshäufigkeit einher und ist für Patienten daher unmittelbar klinisch spürbar.

Zum dritten Punkt: In der INDIGO-Studie führte die Behandlung mit Vorasidenib zu einer statistisch signifikanten und patientenrelevanten Reduktion der epileptischen Anfälle. Über den gesamten Behandlungszeitraum traten unter Placebo mehr als dreimal so viele Anfälle auf wie unter Vorasidenib. Wir sprechen hier also von einer um 65 Prozent niedrigeren Anfallsrate pro Patientenjahr im Vergleich zu Placebo. Diese Reduktion spiegelt sich auch in den weiteren patientenberichteten Endpunkten wider. Bei Patienten mit Anfallsymptomatik zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Placebo.

Im Rahmen der Nutzenbewertung hatte der G-BA methodische Aspekte zur Erhebung und Operationalisierung des Endpunkts epileptische Anfälle kritisiert. Servier hat diese Punkte im Stellungnahmeverfahren umfassend aufgegriffen und mit einem aussagekräftigen Paket an Nachreichungen sowie ergänzenden Analysen adressiert. Dazu gehörten zusätzliche Dokumentationen zur Erhebung und Operationalisierung des Endpunkts sowie ergänzende Darstellungen zur Anfallshäufigkeit.

Darüber hinaus legte Servier weitere Sensitivitätsanalysen vor. Alle vom G-BA geforderten und nachgereichten Analysen zeigten dabei statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Vorasidenib. Insgesamt werden damit die methodischen Fragen zur Erhebung, Operationalisierung und Robustheit des Endpunkts umfassend geklärt. Der Endpunkt der

epileptischen Anfälle ist daher aus unserer Sicht für die Zusatznutzenbewertung heranzuziehen.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, Patienten mit einem unheilbaren diffusen Gliom warten seit über zwei Dekaden auf eine zielgerichtete Behandlungsoption. Vorasidenib stellt einen Meilenstein in der verbesserten Versorgung dieser Patienten dar und das bei sehr guter Verträglichkeit. Wir bekräftigen unsere Ansicht, dass die Evidenz aus klassischen patientenrelevanten und krankheitsspezifischen Endpunkten und der besondere Stellenwert in der vorliegenden Indikation einen beträchtlichen Zusatznutzen für Vorasidenib begründen. – Wir freuen uns nun auf die Diskussion und ich bedanke mich jetzt schon dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ezernieks, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Steinbach. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt und beschrieben, dass die Watch-and-Wait-Strategie zur Behandlung der Studienpopulation in der INDIGO-Studie mit dem deutschen Versorgungskontext kongruent erscheine. Sie weisen des Weiteren darauf hin, dass insbesondere das bislang doch relevante Alter, höher oder gleich 40 Jahre, das in Leitlinien bisher ein Ausschlussmerkmal für beobachtendes Abwarten war, nicht mehr aktuell sei. Sie weisen darauf hin, dass das als veraltet zu betrachten sei. Auch die Einschätzung zum Faktor subtotale Resektion sei in Veränderung und in der in Überarbeitung befindlichen Leitlinie würden daher entsprechende veränderte Formulierungen zu finden sein. Deshalb jetzt ganz konkret die Frage: Nach welchen Kriterien wird in der Versorgungspraxis entschieden, ob Patientinnen und Patienten, insbesondere mit den Merkmalen älter/gleich 40 Jahre und/oder subtotale Resektion, für ein beobachtendes Abwarten überhaupt noch infrage kommen? Herr Wörmann, Sie haben sich als erstes gemeldet, danach Herr Professor Steinbach.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gerne mit einer kurzen Einordnung beginnen. Das ist, wenn ich es richtig sehe, das vierte Verfahren, das wir in diesem Jahr haben, wo wir das fast identische Muster sehen. Es sind sehr seltene Krankheiten, für die neue Indikationen zugelassen sind. Wir hatten das beim Nirogacestat, wir hatten es beim Avapritinib in der letzten Anhörung und auch beim Vimseltinib, und jedes Mal sind es Erkrankungen, die sowohl selten als auch sehr langsam progredient sind. Für uns ist das kein Zufall. Das sind die Erkrankungen, bei denen die Studien lange laufen. Das sind auch die Erkrankungen, bei denen die pharmazeutische Industrie etwas Motivation braucht, sich diesen Krankheiten zu widmen, wenn ich das so ungeschützt sagen darf. Für uns ist das ein Riesengewinn, weil das Entitäten sind, wo wir mit Morbidität und mit dem Patienten leiden.

Der Punkt ist, und das ist auch wieder übergeordnet, dass wir für uns jedes Mal diskutieren müssen, was die Endpunkte für uns sind, um zu entscheiden, ob der Patient diese neue Therapie bekommt – mit allen potenziellen Nebenwirkungen, die es dabei gibt. Auch da ist das Muster ähnlich. Wir schauen immer danach, ob es Progress gibt. Das heißt, wir schauen nach den objektiven Krankheitsparametern. Wir kommen gleich dazu, mit unseren Kollegen zu diskutieren, dass es ein sehr individuelles Vorgehen ist, zu entscheiden, ob man behandelt oder nicht. Die kritische Frage ist vor allem, wie wir Morbidität erfassen. Das macht es für Sie jetzt schwierig.

Dadurch, dass es eine neue Erkrankung gibt, müssen wir fast für jede, auch von den vier gerade genannten, eigene Parameter für Morbidität akzeptieren, die nah an den Patienten sind. Das macht es wiederum nicht einfacher für Sie, weil wir nicht alles über einen Kamm scheren können, wie immer beim NSCLC oder bei häufigen Krankheiten. Das ist jetzt hier die große Freiheit, die wir nachher sicher diskutieren müssen, wie epileptische Anfälle so umgesetzt werden können, dass daraus ein Morbiditätsparameter wird oder auch nicht. Wir haben das mit Professor Steinbach und Professor Wick intensiv vordiskutiert. Wir hatten auch die Pädiater mit drin, weil es einzelne Patienten gibt, die noch im jugendlichen Alter sind. Es sind aber so wenige, dass sie in der Stellungnahme nicht dabei sind. Wir hatten untereinander vereinbart, dass Herr Steinbach jetzt in die Spezifika hineingehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Steinbach, bitte.

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Ich würde ergänzen und mit dem Punkt beginnen, was der deutsche Versorgungskontext ist und die, wie Herr Wörmann gesagt hat, in Veränderung begriffene Gesamtstrategie für diese Patienten. Ich halte aus Sicht der klinischen Neuroonkologie noch einmal kurz fest: Das sind langsam, aber besonders diffus wachsende Erkrankungen. Die Gesamtstrategie der Therapie beginnt in der Regel mit dem operativen Eingriff. Man strebt die sogenannte makroskopische Komplettresektion an. Auf gut Deutsch: Man entfernt, was man bildgebend sieht, wissend, dass es die Spitze des Eisbergs darstellt, weil in dem Synapsengeflecht im Hirn die IDH-mutanten Tumorzellen, das wissen wir sehr genau, weite Strecken emigrieren können. Deshalb ist die Resektion auch nie kurativ, sondern das Rezidiv ist letztlich unausweichlich, auch wenn es Patienten gibt, die zwei, drei oder wie eine Patientin, die ich heute gesehen habe, zehn Jahre nach rein operativer Therapie kein erkennbares Rezidiv haben.

Das ist dann das Spannungsfeld, bei welchen Patienten man es bei der besten operativen Therapie belässt, und welche Patienten man der etablierten Therapie, nämlich der Radiochemotherapie, zuführt. Da haben wir große Fortschritte gemacht. Die niedriggradigen Astrozytome und Oligodendrogliome sind ziemlich radio- und chemosensible Tumoren. Die sprechen gut auf die Therapie an. Wir erreichen in der Regel langjährige Remissionen. Sie wissen, die Überlebenszeiten betragen je nach Subentität ungefähr 15 Jahre, irgendwo zwischen zehn und 20 Jahren. Wir erreichen also viel durch die Radiochemotherapie, aber wir haben auch Langzeitfolgen, die das Spannungsfeld begründen, warum wir, wenn wir können, nach einer optimalen operativen Therapie dann warten sollen. Das steht alles in den Dossiers, aber ich will es noch einmal kurz zusammenfassen:

Das Hirn ist eine sensible Struktur, und die Strahlentherapie ist abhängig vom Volumen, von der Lage und von Patientenfaktoren. Das Alter spielt zum Beispiel eine Rolle. Bei ganz kleinen Kindern ist es sensibel während der Entwicklung. Im höheren Erwachsenenalter nimmt die Sensibilität wieder zu. Vaskulär vorgeschädigte Gehirne sind empfindlicher. Nicht alle Faktoren kennen wir, aber das spielt eine erhebliche Rolle. Im Langzeitverlauf wissen wir, nach zehn Jahren plus haben wir bei einer erheblichen Zahl der Patienten alltagsrelevante Einschränkungen in kognitiven Domänen. Insgesamt akkumulieren im Lauf der Patiententrajektorie durch die Erkrankung, durch die operative Therapie, durch die Radiochemotherapie, häufig schon erhebliche Beeinträchtigungen, die dazu führen, dass Patienten aus den sozialen und beruflichen Teilhaben herausfallen, wie das vorher schon angeklungen ist.

Insofern muss man sagen, die zur Verfügung stehende Standardtherapie ist nicht befriedigend, und wir brauchen die Verbesserung. Eine moderne Strategie ist das Aufschieben der Radiochemotherapie, und das machen wir nicht nur pharmakologisch. Professor Wick ist leider verhindert, aber er ist unter anderem der Leiter der NOA-Studie, die IMPROVE-CODEL heißt. Da versucht man, die Strahlentherapie durch eine intensiviertere Chemotherapie aufzuschieben, weil man erkannt hat, dass die neurotoxischen Spätfolgen relevant sind.

Es sind auch tumorbiologische Spätfolgen zu beachten. Diese Tumoren sind am Anfang sehr stark epigenetisch getrieben, das heißt für die Nichtmediziner und Biochemiker sozusagen reprogrammiert und haben nicht eine hohe Zahl von Veränderungen der Erbsubstanz, aber durch die Radiochemotherapie entsteht zum Teil eine hohe Mutationslast, auch weil diese epigenetische Reprogrammierung DNA-Reparaturmechanismen außer Kraft setzt. Unter anderem deshalb sind diese Tumoren so chemosensibel. Aber das führt nach der Radiochemotherapie zur malignen Progression, Therapieresistenz und letztlich zum Tod. Das sind die zwei wesentlichen Dinge, warum wir, wenn wir können, aufschieben.

Jetzt komme ich zum Versorgungskontext: Diese Faktoren sind auch im Umbruch. Sie sind noch nicht komplett festgeschrieben und zum Teil individuell. Aber klar ist, Patienten mit

großen, raumfordernden Tumoren, neurologischen Symptomen durch den Tumor selber, nicht kontrollierte Epilepsie oder hochloquenter Lage, damit meint man zum Beispiel mitten im Sprachareal, wo man immer mit der Risikoabwägung, was passiert, wenn ich jetzt in Watch and Wait gehe, dann mache ich eine Worst-Case-Betrachtung, entgleitet mir das bis zur nächsten Kontrolle, die Patienten haben dann irreversible Defizite, dann müssen sie gleich in die adjuvante Radiochemotherapie. Ist das zum Beispiel rechts im Stirnlappen, wo wir wissen, wir haben vergleichsweise viel Platz, können das engmaschig besonders sorgfältig beobachten, dann haben wir Zeit, um entweder Watch and Wait oder eine andere Chemostrategie oder jetzt mit Vorasidenib eine zielgerichtete Therapie durchzuführen. Das hat sich rausgemäntelt. Wie gesagt, das Alter stammt noch von den IDH-Wildtyp-Tumoren, die im höheren Alter auftreten.

Es ist international Konsens, das ist jetzt kein starker, das Alter ist immer ein gewisser Risikofaktor, aber er beeinflusst das Vorgehen, also die Entscheidung, dass jemand für Watch and Wait infrage kommt, nicht mehr durchgreifend. Insofern spiegelt die Population von INDIGO aus Sicht der Fachgesellschaft absolut den derzeitigen Versorgungskontext wider. Wie gesagt, das große Spannungsfeld, was gewinnen wir durch dieses Aufschieben –wenn man sich die Daten und die Kurven anschaut, da wird man im Mittel einige Jahre an Aufschieben gewinnen. Wir denken schon, dass das geeignet ist, solche Spätfolgen zu mitigieren. Aber klar, die ganz harten Endpunkte, Overall Survival, das ist natürlich schwierig. Ich würde es dabei belassen, wenn spezifische Nachfragen kommen, gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Steinbach. – Frau Teupen, ich nehme Sie als Zweite dran, weil sich Herr Dr. Weidl vom pU gemeldet hat. Er hat vielleicht eine Ergänzung zu dem, was die Kliniker gesagt haben. Herr Dr. Weidl, bitte.

Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland): Ich wollte nur kurz als Ergänzung sagen, weil wir jetzt das Thema Endpunkte haben: In der INDIGO-Studie wurde der Endpunkt OS erfasst, aber man muss sehen, wir haben eine Survival-Zeit von zehn bis 20 Jahren. Wir hatten in der Nachbeobachtung der Studie einen einzigen Todesfall. Daran sieht man schon, in der Indikation wäre das OS als primärer Endpunkt schwierig. Was wir jedoch sehen, und das geht auf das ein, was Herr Professor Wörmann gesagt hat, wenn wir uns das Tumolvolumen bzw. die Tumorstadiumsrate anschauen, sehen wir sowohl innerhalb der Studie, die wir gemacht und vorgelegt haben, eine Korrelation mit der Symptomatik, respektive den epileptischen Anfällen. Das heißt, das ist direkte Patientenrelevanz. Zum anderen sieht man in der Literatur, das haben wir in der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht, wir haben uns 21 Studien angeschaut, es wurde eine Rallye mit internationalen Experten, 18 dieser Studien, sprich: 86 Prozent dieser Studien, zeigen eine positive Korrelation zwischen dem Tumolvolumen und dem Gesamtüberleben. Das heißt – Fazit: Ja, eine Indikation, tatsächlich OS schwieriger aufgrund der Gott sei Dank langen Überlebenszeiten, aber wir haben beispielsweise ein Tumolvolumen, das direkt mit der Symptomatik korreliert, korreliert direkt mit dem OS. Da sind wir der Meinung, wir haben etwas nachgeliefert, um die bewerten zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weidl. – Frau Teupen, Frau Müller und Frau Witt. Frau Teupen, PatV, bitte.

Frau Teupen (Patientenvertretung): Wir hätten zwei Fragen: Zur Epilepsie haben Sie Daten nachgereicht. Das ist wahrscheinlich etwas früh, darüber zu diskutieren, aber es ist sehr hilfreich. Einmal zum pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben gesagt, dass die Lebensqualität wichtig ist und es gebe signifikante Ergebnisse. In der Fb Med-Bewertung sehe ich das nicht so. Im Dossier haben Sie das zumindest für den FACT-BrS beim Patienten mit mindestens einem epileptischen Anfall. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Dann hätten wir noch eine Frage an die klinischen Experten, wie es mit der neurokognitiven Funktion bei diesen Patienten ist. Die wurde mit dem Cogstate Battery Test erhoben und vom Hersteller nicht als relevant, nur ergänzend dargestellt. Aber hier kritisiert die Fb Med, dass er für diese Indikation nicht valide wäre, weil das nur an Patienten mit rezidivierendem

Glioblastom getestet wurde. Wir würden gern wissen, wie das in der Versorgung aussieht. Wird er eingesetzt, wie sehen Sie das, und wie wichtig ist die Kognition? Ich hoffe, das war klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wir beginnen mit dem pU zur Lebensqualität. Herr Weidl, bitte.

Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland): Vielen Dank für die Frage. Darauf möchte ich eingehen. Wir haben uns den FACT-Br-Score angeschaut. Das ist korrekt. Das ist der Lebensqualitätsfragebogen spezifisch für die neurologischen Erkrankungen. Der FACT-Br, die Brain Cancer Subscale, ist spezifisch für die Gehirntumorpatienten. Wir haben eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt und die Zielpatienten angeschaut, die in der Studie unter Krampfanfällen litten. Das heißt, diese Patienten hatten mit dem unmittelbaren Impact der Krampfanfälle auch ihre Lebensqualität. Was man sieht ist, im Placeboarm sieht man bei den unbehandelten der Patienten einen Abfall der Lebensqualität in den Scores. Unter Vorasidenib bleibt die Lebensqualität erhalten, und dieser Unterschied ist signifikant und sicherlich auch klinisch relevant. Das ist das, was wir gemacht haben. Man muss sich die Patienten anschauen, die diesen Impact hatten, auch ihre Lebensqualität, und dann sehen wir die signifikanten Vorteile von Vorasidenib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weidl. – Jetzt bitte die beiden Kliniker, also Herr Wörmann und Herr Steinbach, zum zweiten Teil Kognition und Relevanz.

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Ich will vielleicht kurz vorpreschen, Herr Wörmann, wenn es Ihnen recht ist. Als Neurologe muss ich etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Steinbach, bitte.

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Ich muss sagen, in der klinischen Versorgungspraxis gibt es immer wieder Anläufe, pragmatische und zeitsparende Testbatterien aufzugleisen, aber es gibt keinen Goldstandard dafür. Die ausführliche neuropsychologische Testung, die vier Stunden dauert, ist nach wie vor das einzige, mit dem man umfassend testen kann, und die Cogstate-Batterie ist einer von einer Reihe von Tests, die schon Signale liefert. Ich bin aber nicht sicher, ob das hier tatsächlich entscheidungsrelevant ist, denn wir gehen wieder zurück in die Auswahl der Patienten. Wir haben Patienten eingeschlossen, bei denen Watch and Wait als sicher betrachtet wurde, mit der Prämisse, dass auch eine Tumorprogression, das bedeutet 25 Prozent Flächenwachstum, interessanterweise in der Volumetrie plus 46 Prozent, das ist ein technisch besserer Parameter, und trotzdem sind diese Patienten noch unter der Schwelle, wo die sich alltags praktisch verschlechtern haben. Es wäre also auch mit einer ganz aufwendigen neuropsychologischen Testung, glaube ich, unwahrscheinlich, dass man hier große Unterschiede gefunden hätte. Aber die Trajektorie ist klar, plus 46 Prozent Volumen im Hirn innerhalb von zwölf oder 13 Monaten bedeutet, was auch der Anschauung entspricht, was ein unkontrolliert wachsender Tumor im Kopf ist, macht absehbar neurokognitive Veränderungen, Wesensveränderungen und schlussendlich die harten Endpunkte. Ich hoffe, das beantwortet die Frage so weit. Wie gesagt, ganz hart, dieser Test hat Probleme. Welchen Test wer nimmt, das ist sehr heterogen, und welche Subskala man dann hernimmt, um Signifikanzen bekommen, aber ich halte das in der Gesamtschau nicht für das ganz Entscheidende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Steinbach. – Herr Wörmann, haben Sie Ergänzungen? – Nein. Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen (Patientenvertretung): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Frau Müller von der KBV, dann Frau Witt, Herr Weidl und Frau Rieckmann. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich weiß nicht, ob die beiden Letztgenannten noch etwas hierzu sagen wollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, wir machen das jetzt der Reihe nach.

Frau Dr. Müller (KBV): Okay. Eine Frage von Professor Hecken war die nach der subtotalen Resektion, die Bedeutung für die Frage, ob Watch and Wait vertretbar ist oder ob man gleich Radio- und Chemotherapie macht. Da wollte ich fragen, weil Sie das gerade erläutert haben: Es ist ein diffus wachsender Tumor, der nicht scharf abgegrenzt ist. Die Zellen sind im geringeren Prozentsatz in weiterem Abstand ebenfalls zu finden. Kann man überhaupt davon reden, weil das bei dem Kognitionsinstrument angesprochen wurde, dass man einen Progress – – Man hat natürlich einen Progress, indem man ein Tumorstadium hat, aber kann man sagen, man hat ein Rezidiv, oder ist der Tumor nach einer makroskopisch totalen Resektion überhaupt je weg? Würden Sie das sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Steinbach, bitte.

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Also praktisch konzeptionell, nein, wir betrachten das als Systemerkrankung des Gehirns. Im Alltag ist es trotzdem so. Das Zentrum der Raumforderung ist tatsächlich überwiegend Tumor, dann gibt es einen Randbereich, und es gibt die Infiltrations- und Fernzone. Mit modernen Bildgebungsmethoden kann man diesen Kern darstellen. Es gibt tatsächlich Patienten, etwa die Hälfte, bei denen man diese im Bild sichtbaren Veränderungen komplett entfernen kann. Ich bin Neurologe, nicht Neurochirurg, aber ich weiß, man sieht das intraoperativ nicht. Die Randzone sieht aus wie normales Hirngewebe. Deshalb nennen wir das „makroskopische Kompletresektion“.

Es gab Debatten drüber, ob das überhaupt sinnvoll ist. Man wird das nicht wie eine Systemerkrankung behandeln, aber es gibt harte Studiendaten, die sich immer noch mehreren. Es ist eine aggressive Resektion, die mit den heute möglichen Sicherheitsmethoden einen großen Einfluss auf die Prognose hat, ebenso groß wie die nichtoperativen Verfahren. Da hat sich also ein Paradigmenwechsel vollzogen, und es werden zunehmend aggressive, aber sichere Resektionsmethoden gemacht, zum Beispiel mit Neuromonitoring, mit dem man Funktionen während der Operation absichern kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Steinbach. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (KBV): Also makroskopische Kompletresektion, soweit es aufgrund der Strukturen, Lokalisation usw. möglich ist. Gut, ich habe auch deshalb gefragt, weil sich die Kritik der Fb Med auf das Kommunikationsinstrument bezogen hatte, dass es bei Gliomen im Rezidiv abrupt wurde. Dann ist die Frage: Haben wir ein Rezidiv oder eine Erkrankung, die irgendwann früher oder später fortschreitet?

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Wenn ich das noch kommentieren darf, Professor Hecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte,

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Wenn der Tumor vorher nicht mehr sichtbar war, nennen wir es Rezidiv. Wenn ein Resttumor da war, nennen wir es Progression. Aber ganz ehrlich, das sind rein semantische Dinge. Es ist immer ein Rest da, und das Fortschreiten des Tumors ist letztlich die Progression.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank. Das war mir wichtig, weil das eine systemische Erkrankung ist. Dann habe ich noch zwei weitere Fragen: Wie sehen Sie den Stellenwert von epileptischen Anfällen bei diesen jungen Patienten? Hier sind deutliche Reduktionen mit gewissen Unsicherheiten erzielt worden. Wie sehen Sie das aus klinischer Sicht? Ich zitiere einmal Zahlen, was weiß ich, Anzahl epileptischer Anfälle pro Person/Jahr unter Vorasidenib 5,9 unter Placebo 24,2, hier bei dem Anteil, der überhaupt Ereignis war, ungefähr ein Drittel. Wie würden Sie das klinisch einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Steinbach, bitte.

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Man muss wieder zur Prämisse zurückgehen. Wir wollen nur Patienten in eine Studie einschließen, die nicht zu Schaden kommen, wenn die Therapie

versagt und sie in die Progression kommen. Das heißt, Patienten mit unkontrollierter Epilepsie waren von Anfang an ausgeschlossen. Man muss sagen, Epilepsie ist das häufigste Erstsymptom bei den IDH-mutanten Tumoren, und es ist wichtig zu sagen, das ist nicht nur die reine Raumforderung. Man denkt, Raumforderung drückt auf das Gehirn, macht Anfälle, aber die Art der Raumforderung spielt eine große Rolle. Zum Beispiel Hirnmetastasen machen viel weniger Epilepsie, die Meningeome in der Hirnhaut sehr häufig. Da steckt auch Neuro- und Tumorbiologie dahinter. In dem Fall wissen wir, dass das 2-Hydroxyglutarat, dieser Metabolit, der durch die IDH-Mutation neu gebildet wird, tatsächlich prokonvulsiv ist. Die Mechanismen im Detail werden noch bearbeitet, aber insofern wissen wir, das ist ein Kern des neoplastischen Phänotyps.

Bezüglich der Unterschiede: Wie gesagt, es sind nur Patienten hineingegangen, bei denen die Investigators gesagt haben, das ist keine dekompensierte Epilepsie, das kann ich managen. Entsprechend hat nur eine Gruppe überhaupt Anfälle gehabt. Dann sind die Unterschiede jetzt numerisch eklatant unterschiedlich. Klinisch ist das nachvollziehbar und plausibel, aber natürlich ist es getrieben, erstens von der Subjektivität der Erfassung, denn diese Anfälle sind nicht mit EEGs abgeleitet worden, sondern die Patienten haben das in ihrem Patiententagebuch notiert. Das ist auch getrieben von einer Gruppe, wahrscheinlich einer kleinen Gruppe von Patienten, die eine sehr hohe Anfallsfrequenz hat. Es ist hier herausgekommen, dass die Oligodendrogliome ein größeres Delta haben. Wir wissen, dass die Oligodendrogliome besonders häufig Krampfanfälle haben. Insofern ist die große Silhouette dieser Daten plausibel und entspricht der Alltagserfahrung, aber natürlich ist das von der Erhebung, wo kein primärer Endpunkt präspezifiziert war. Es gibt Studien, wo diese Dinge inzwischen schon in einem Designer-Studio erhoben werden. Immer wird der Furnace irgendwann dünn. Es ist dann wirklich sehr mühsam, das ganz belastbar festzuzurren. Wie gesagt, plausibel, hochgradig patientenrelevant, und die Epilepsie verursacht viele Einschränkungen. Ich denke, es gibt insgesamt aus der Epileptologie belastbare Literatur, die das belegt, also auch ein primäres Therapieziel aus der Sicht der interdisziplinären Neuroonkologie. Aber zur Frage der Statistik würde ich mich jetzt, ehrlich gesagt, nicht berufen sehen. Da hat die Firma viele Daten vorgelegt und im G-BA-Dossier ist es sehr genau adressiert worden. Das müssen aber andere bitte kommentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Steinbach. – Herr Weidl und Herr Wörmann haben sich dazu gemeldet. Herr Weidl, bitte.

Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland): Ich würde das gerne ergänzen. Ich widerspreche Herrn Professor Steinbach nur sehr ungern. Ich werde es nur teilweise machen. Worauf ich eingehen kann: Es wurde gesagt, dass die Daten möglicherweise von kleinen Patientenzahlen, also von Ausreißern getrieben sind. Dazu haben wir in der schriftlichen Stellungnahme Daten nachgeliefert, dass es nicht so ist. Es ist die überwiegende Mehrheit, die, sagen wir mal, mittelmäßige, mittelhohe Anfallszahlen zeigt. Es sind keine Ausreißergruppen, die die Statistik beeinflussen. Das ist das eine.

Das andere ist das Modell, das wir verwendet haben, und auch das Modell, das der G-BA in der Nutztierbewertung vorgeschlagen hat. Beide, statistisch signifikant zugunsten von Vorasidenib, sind genau für solche Ausreißer, für die wenigen, die es gibt, adjustiert. Das ist das eine.

Der andere Punkt zur Validität der Patiententagebücher: Es ist richtig, EEG wäre eine Alternativmethode, das ist korrekt, das kann man machen. Das Problem ist nur, es ist dann eine Studie mit langer Laufzeit, es sind Niedrigrisiko Patienten und die epileptischen Anfälle können jederzeit im Alltag der Patienten auftreten. Also es ist kein Event, das nur vereinzelt vorkommt, sondern es kann wirklich tagtäglich auftreten. Das Patiententagebuch reflektiert das am besten, weil es der Patient täglich ausfüllt. Das heißt, der Patient füllt täglich aus, hat er ein Anfall, ja oder nein. Das EEG wäre etwas, was am Zentrum stattfinden würde, wahrscheinlich nicht in einem regulären Turnus. Da sind wir der Überzeugung, und das sieht

man auch, es gibt Daten dazu, auch von der EMA, dass Patiententagebücher für Anfallserfassungen herangezogen werden, dass das für diesen immer wiederkehrenden Event, der täglich auftreten kann, die geeignete Methodik ist.

Zur übergeordneten Validität noch einen Satz, aber ganz kurz: Es ist tatsächlich so, ich würde es nachvollziehen können, oder ich kann es nachvollziehen, dass man erst einmal ein Fragezeichen dahinter setzt. Wenn man sich aber anschaut, was treibt Krampfanfälle? Es kann das Tumolvolumen sein, kann sein, muss es nicht, oder bei IDH-mutierten Gliomen sind es die 2-HG-Level, die es treibt. Das sind laut Literatur wahrscheinlich die beiden Treiber für Krampfanfälle.

Wir haben mit Vorasidenib ein Präparat, das nachweislich die 2-HG-Level um über 95 Prozent reduziert, das nachweislich das Tumolvolumen reduziert, und wir sehen in der Studie eine Reduktion der Krampfanfallaktivität. Das heißt, es ist nicht verwunderlich, sondern eigentlich ist es die logische Konsequenz, dass wir hier eine patientenrelevante Entlastung in epileptischen Anfällen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weidl. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur ein ganz kleiner Zusatz: Aus der internistischen Sicht ist alles neurologisch, das hat Herr Steinbach beschrieben. Die Antiepileptika gehören zu den Arzneimitteln, die am stärksten nebenwirkungsbelastet sind. Ich wollte es nur deutlich sagen, warum sie das so beeinträchtigt. Wir sehen bei den Patienten Schläfrigkeit, und manche Berufsunfähigkeit kommt auch durch die Medikamente. Deshalb ist das ein relevantes Thema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Witt vom GKV-SV und Frau Rieckmann. Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe noch eine Nachfrage, Herr Hecken. Darf ich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank, das hat mir schon sehr geholfen. Mir ging es um die klinische Relevanz. Ich habe noch eine letzte Frage. Kann ich die noch stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller (KBV): Auch an die Fachgesellschaften. Welche Bedeutung – Sie haben dazu schon etwas gesagt, aber vielleicht unter einem speziellen Aspekt – hat die Veränderung des Tumolvolumens bei diesen diffusen Grad 2-Gliomen aus klinischer Sicht? Hat es Relevanz für die Therapiesteuerung? Schauen Sie sich an, wie sich das Tumolvolumen verhält, und erwachsen daraus Konsequenzen für die Entscheidung, zum Beispiel trotz der neurokognitiven Probleme usw. Strahltherapie und Chemotherapie einzusetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Steinbach, bitte.

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Wie gesagt, die Population ist so designt, dass die Patienten durch die zu erwartende Volumenänderung nicht gefährdet sind. Das heißt, die Volumenreduktion übersetzt sich primär nicht in eine neurologische Besserung und die Volumenzunahme im Kontrollarm oder bei Therapieversagern im Vora-Arm genauso wenig. Aber, wie Sie korrekt sagten, für die Therapiesteuerung gelten für uns die RANO-Kriterien, das sind noch 2D-Kriterien. Man nimmt den maximalen Durchmesser plus 25 Grad, das ist das Progressionskriterium, und dann gehen diese Patienten im Prinzip in die Radiochemotherapie. Das sind zum Teil kleine Tumoren, da schaut man sich das noch eine Weile an, und deshalb gibt es in der Studie das Delta zwischen dem progressionsfreien Überleben und der Zeit bis zur nächsten Intervention. Die spiegelt das Votum der Tumorkonferenz wieder, die sagt, formal ist das plus 25 Prozent, aber wir betrachten das noch nicht als hinreichend, um die Radiochemotherapie zuzumuten. Die 3D-Volumetrie ist sicherlich qualitativ überlegen, in der klinischen Routine hat sie aber noch nicht auf breiter Front Einzug gehalten, weil sie technologisch viel höhere Anforderungen stellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Steinbach. – Frau Müller, Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt (GKV-Spitzenverband): Ich komme noch einmal zur Symptomatik bzw. den epileptischen Anfällen zurück. Ich habe mitgenommen, dass Sie gesagt haben, dass die Anfallshäufigkeit, so wie sie streut, Ihrem Erfahrungsbild entspricht. Ich habe in die Richtung eine Frage: Wenn ein Patient im Laufe der Zeit epileptische Anfälle entwickelt, hat der dann immer welche? Oder gibt es auch, sagen wir mal so, Pausen, dass die verschwinden und wieder neu auftreten? Das ist die eine Frage. Die zweite Frage ist: Können epileptische Anfälle auch als Nebenwirkung der Intervention bzw. von Placebo auftreten? Kann man das voneinander abgrenzen? Oder ist es tatsächlich eine Symptomatik, die, ja, eigentlich doch Symptomatik?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Steinbach, bitte.

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Ich will noch etwas zu Herrn Weidl ausführen. Mir lagen die Nachberichte der Firma nicht vor, und es ist beruhigend, dass es nicht von Ausreißern getrieben ist. Er hat auch recht, dass die Patiententagebücher Usus sind. Ich habe mit einem Epileptologen gesprochen, zum Beispiel permanentes Monitoring und solche Geschichten mit Wearables, die die Patienten bekommen, das hat sich aus vielen methodischen Gründen noch nicht durchgesetzt. Ich denke, für INDIGO war das schon die realitätsnahe Erfassung.

Dann ist es so, die Anfälle sind die Spitze eines Eisbergs. Das Gehirn eines Epileptikers hat auch subklinische antikonvulsive Aktivität, die auch problematisch sein kann, zum Beispiel bezüglich Kognition. Das Ziel der antikonvulsiven oder anfallssuppressiven Medikation, muss man heute sagen, ist aber, die klinisch offensichtlichen Anfälle zu behandeln, die manchmal einfach zu erkennen sind, manchmal aber nicht, zum Beispiel Verwirrtheit, Sprachstörungen. Da sind wir in der klinischen Neurologie häufig damit beschäftigt zu differenzieren, ist das der Tumor selber, ist es ein Anfallsäquivalent, ist es Medikamentennebenwirkung? Ich glaube, hier im Rahmen der Studie verbleibt eine gewisse Rechtsunschärfe bei den Patiententagebüchern, weil man nie weiß, wenn es auf der rechten Seite kribbelt, ob das ein Anfall war oder nicht. Aber das mittelt sich heraus, und ich denke, bei dem Umfang der Daten ist das plausibel. Beantwortet das Ihre Frage soweit?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann hat sich zur Ergänzung gemeldet. Danach gehe ich zu Frau Witt zurück

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zu den Zahlen: Die Abbruchrate im Kontrollarm lag bei 1,2 Prozent, das spricht gegen einen placeboinduzierten Nebenwirkungseffekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt (GKV-Spitzenverband): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert hat sich zu den RANO-Kriterien gemeldet, danach ist Frau Rieckmann an der Reihe. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Ich bitte zu entschuldigen, dass ich nicht in jedem Detail des Dossiers oder der Nutzenbewertung stecke, aber ich bin gerade hellhörig geworden, als das Stichwort RANO-Kriterien fiel, und wollte da noch einmal nachfragen. Ist die Bildgebung, was das Tumolvolumen anbetrifft, so gelaufen, dass die RANO-Kriterien einbezogen worden sind? Vielleicht können Sie das genauer erläutern.

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Die RANO-Kriterien beziehen sich auf den Endpunkt PFS, progressionsfreies Überleben, und man muss in der Tat auch da sagen, wenn man detailliert vorgeht, in den RANO-Kriterien steht, signifikante Zunahme von T2 und FLAIR. Das ist ein bekanntes Problem. Man hat es also nicht quantifiziert, aber in der Alltagspraxis wird es

typischerweise auf 25 Prozent gesetzt. Das ist in den Studien üblich, und das ist auch in INDIGO so gewesen. Die Volumetrie, wie gesagt, ist ein experimentelles Verfahren, das sicherlich der 2D-Bildgebung überlegen, aber nicht Gegenstand der aktuellen, in der Routine angewandten RANO-Kriterien ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Steinbach. – Herr Weidl zur Ergänzung dazu, bitte.

Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland): Das ist absolut richtig. Vielleicht noch als Ergänzung zum Tumolvolumen: Es wurde genau wie das PFS nach BIRC ... (akustisch unverständlich) Es wird von dem unabhängigen radiologischen Komitee bewertet. Das heißt, es ist zentrenübergreifend. Es ist nichts, was jedes Zentrum plötzlich alleine gemacht hat, sondern es wurde tatsächlich systematisch befundet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weidl. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage oder Haken daran?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Ich frage deshalb, weil wir schon Bewertungen bei Hirnmetastasen hatten, wo die Bildgebung unter Zugrundelegung der RANO-Kriterien durchgeführt wurde, und das ist anerkannt worden; denn die RANO-Kriterien bedeuten letztendlich, wenn ich das richtig verstanden habe, auch Miteinbeziehung einer Symptomatik.

Herr Prof. Dr. Steinbach (NOA): Das ist richtig. Die RANO-Kriterien können zum Beispiel Steroidbedarf oder neurologische Symptomatik einbeziehen, und ein Patient kann progressive disease haben, auch wenn er rein von der Fläche nicht die Zunahme hat. Wir haben auch objektive Responses. Es kann zum Beispiel bei Hirnmetastasen auch wichtig sein, dass man objektive Responses hat. Das ist hier nur bei der Minderheit der Patienten erreicht, weil man da minus 50 Prozent Fläche schaffen muss. Die wesentliche Innovation ist aus meiner Sicht, dass man das Tumorwachstum gestoppt hat. Wir sehen über die Zeit immer mehr Volumenreduktion, aber das ist eine andere Situation, glaube ich, als bei den Metastasen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rieckmann von der Fb Med, bitte.

Frau Dr. Rieckmann: Wir haben auch eine Frage zu den epileptischen Anfällen und dann noch einen Kommentar zur Sicherheit. Ich fange einmal mit den epileptischen Anfällen an. Sie sprachen schon über die kleine Gruppe, die doch hohe oder zum Teil extrem hohe Werte hat, und haben uns dazu die grafische Darstellung nachgeliefert. Vielen Dank dafür. Auffällig ist für uns, dass einzelne Patientinnen und Patienten im Placeboarm im Unterschied zum Vorasidenib-Arm doch extrem hohe oder hohe Werte hatten und zum Teil auch zu Baseline. Da gab es schon einen Unterschied in der Anfallshäufigkeit. Uns interessiert, ob Sie die Auswirkungen dieser Patientinnen und Patienten auf die Rate der epileptischen Anfälle auch empirisch untersucht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Weidl hat sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland): Ja, das ist richtig. Es gibt einzelne Ausreißer, das ist richtig. Wenn man sich die Anfälle pro Zyklus, pro Zeit, pro Arm anschaut, sieht man, dass es ganz kleine Zahlen sind, getrieben von der mittleren Anzahlhäufigkeit. Was man im Vorasidenib-Arm auch sieht, ist, es ist dauerhaft. Auch in späten Zyklen sieht man, dass die Anzahlhäufigkeit kontrolliert ist. Das ist das, was die Auswertung der Anfälle über die Zeit pro Zyklus zeigt. Zu Baseline: Das ist richtig, es gab teilweise eine hohe Anzahl zu Baseline. Dazu muss man sagen, alle Auswertungen, inklusive denen, die vom G-BA nachgefordert wurden, sind adjustiert gegen Baseline. Das heißt, genau das ist in den Auswertungen implementiert. Das heißt, es ist berücksichtigt, und man sieht dennoch den signifikanten Vorteil für Vorasidenib. Dem ist quasi Rechnung getragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Weidl. – Frau Rieckmann, Nachfrage oder Ergänzung, bitte.

Frau Dr. Rieckmann: Dann würde ich jetzt ergänzend zu den Sicherheitsdaten noch einen Kommentar machen: In unserer Praxis basiert eine Nutzenbewertung üblicherweise auf Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu demselben Datenschnitt. Sie haben uns im Dossier Wirksamkeitsanalysen zum dritten Datenschnitt vorgelegt, und die vergleichenden Analysen zu den Sicherheitsendpunkten liegen allerdings nur für den vierten Datenschnitt vor. Nun erkennen wir an, dass die Sicherheitsdaten aus den beiden Datenschnitten, was die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse betrifft, größtenteils sehr ähnlich sind. Wir können allerdings für den Endpunkt Schwere UE, schwere unerwünschte Ereignisse, bei denen der P-Wert knapp über der Grenze der statistischen Signifikanz liegt, nicht ausschließen, dass zum dritten Datenschnitt ein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE zwischen den beiden Behandlungsgruppen besteht. Wir möchten Sie daher bitten, die Ereigniszeitanalyse für den dritten Datenschnitt noch mindestens für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE nachzureichen, da wir in der vorliegenden Datensituation ansonsten eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung machen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Anmerkung, Frau Rieckmann. – Herr Weidl hat sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland): Vielen Dank. Ja, das ist genau das. Wir haben die Analysen bereits in Auftrag gegeben. Das war in der Kürze der Zeit bis zur Stellungnahme nicht möglich, aber wir sind dran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis Freitag, bitte. Danke. – Frau Rieckmann, bitte.

Frau Dr. Rieckmann: Danke schön. Das war es von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Ich schaue in die Runde der Bänke, Kliniker, PatV. Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Herr Dr. Ezernieks, ich gebe Ihnen noch einmal das Wort, falls Sie ein kurzes Fazit der letzten 48 Minuten ziehen möchten. Bitte schön.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Ja, das mache ich sehr gerne. Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Meine Damen und Herren, wir haben heute intensiv über sehr viele methodische Fragen, methodische Operationalisierungen und Endpunkte diskutiert. Hinter den Daten stehen Patienten, die seit über zwei Jahrzehnten auf eine aktive zielgerichtete Perspektive warten. Mit Vorasidenib haben wir damit heute eine Therapieform erörtert, die den biologischen Motor dieser Erkrankung an der Wurzel packt. Das heißt, die klinischen Effekte auf das Tumolvolumen, auf die Anfallskontrolle und den Erhalt der Lebensqualität sind aus unserer Sicht der klare objektive Beleg für einen signifikanten Therapiefortschritt in einer bisher unterversorgten Indikation, nämlich den IDH-mutierten, diffus wachsenden Gliomen. Wir sind zuversichtlich, dass unser Dossier, unsere umfassenden Nachreichungen und weitere bis Freitag kommende Nachreichungen die verbleibenden sachlichen und methodischen Fragen geklärt haben werden, und wir vertrauen darauf, dass der Gemeinsame Bundesausschuss bei seiner finalen Abwägung die besondere klinische Relevanz für diese junge Patientengruppe würdigt und einen entsprechend beträchtlichen Zusatznutzen für Vorasidenib feststellen kann. – Vielen Dank für den konstruktiven Diskurs.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Herrn Professor Steinbach und Herrn Professor Wörmann für die Beantwortung der Fragen aus klinischer und aus Expertensicht. Wir werden das selbstverständlich intern sehr umfänglich und mit aller gebotenen Sorgfalt diskutieren. Damit ist diese Anhörung beendet. Denjenigen, die uns verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:51 Uhr