



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Vorasidenib (D-1256)

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 Anfällen 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 hocheloquenter 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 Tumorstadiumswachstumsrate 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 Gehirntumorkranken. 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 Tumorsektion, 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 sie 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 Tumorwachstum 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 Komplettresektion“.

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 mehrten. 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 Komplettresektion, 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 Tumorbilogie 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 Anfallshäufigkeit. Was man im Vorasidenib-Arm auch sieht, ist, es ist dauerhaft. Auch in späten Zyklen sieht man, dass die Anfallshäufigkeit 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