

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vorasidenib (Voranigo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.11.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib gegenüber Placebo auf Endpunktebene (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023; SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Brustkrebs-Resistenzprotein
BIRC	Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (Blinded Independent Review Committee)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens
EQ-5D-5L	EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen mit fünfstufiger Skala
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
FACT-BrS	Subskala zu spezifischen Aspekten primärer Hirntumore des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-Being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ID	Identification
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
KI	Konfidenzintervall
LS-MW	Least-Squares-Mittelwert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
N	Anzahl der Personen in der Analyse
n	Anzahl der Personen mit einem Ereignis
N.B.	Nicht berechenbar
PGI	Patient Global Impression
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-F	Patient Global Impression of Frequency
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PWB	Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SAS	Safety-Analysis-Set
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales/familiäres Wohlbefinden (Social/Family Well-Being)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Der Servier Deutschland GmbH sind Inklusion und Vielfalt wichtig. Im vorliegenden Dossier 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.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Servier Deutschland GmbH
Anschrift:	Elsenheimerstraße 53 80687 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Les Laboratoires Servier
Anschrift:	50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex – Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vorasidenib
Handelsname:	Voranigo®
ATC-Code:	L01XM04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45194
Pharmazentralnummer (PZN)	19725958, 19725964
ICD-10-GM-Code	C71
Alpha-ID	I132870, I102161, I102162, I30339, I102271, I132872, I30340, I111672, I132661, I135016, I110003, I103246, I110834, I30343, I104530, I104981, I132875, I134987, I132667, I135017, I110005, I107066, I30346, I112084, I132894, I134988, I132673, I135018, I30348, I30349, I103223, I109996, I110004, I30351, I112085, I103224, I104982, I132878, I134989, I132679, I110098, I135019, I132880, I30354, I103225, I105393, I132882, I134990, I132685, I135020, I135064, I103098, I105562, I30357, I102272, I135066, I132692, I30364, I107064, I104533, I102097, I30363, I132885, I132696, I135021, I110099, I110007, I85478, I102163, I105366, I104928, I106176, I102273, I105367, I105563, I104927, I85479, I132707, I132891, I85034, I107041, I132889, I134991, I132715, I135023, I32701, I32698, I16027, I103341, I104983, I106868, I16024, I16026, I32731, I17858, I127453, I71531, I67021, I67020, I108533, I16028, I67022, I67023, I32727, I32729, I17860, I107135, I16029, I111206, I32699, I32721, I71533, I131364, I19726, I67026, I130014, I110560, I32705, I135984, I135992, I136002, I135985, I135993, I136003, I135986, I135994, I136004, I135987, I135995, I136005, I135988, I135996, I136006, I136001, I136000, I136007, I135989, I135998, I136008, I135990, I135999, I136009, I135991, I135997, I136010
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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).	17.09.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren mit IDH1- oder IDH2-mutiertem Grad 2 Astrozytom oder Oligodendrogliom, nach nur chirurgischer Intervention und ohne unmittelbaren Bedarf für Strahlen-/ Chemotherapie	Nicht zutreffend. ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Festlegung der zVT hat für das vorliegende Dossier insofern keine Relevanz, als das Erbringen eines Nachweises gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nicht erforderlich ist. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Vorasidenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999. Der Orphan Drug-Status wurde am 25.07.2025 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt.

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen (vgl. Verfahrensordnung 5. Kapitel § 12 Nummer 1 Satz 2).

Servier legt im vorliegenden Dossier dennoch vollständige Nachweise zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vorasidenib vor.

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 22.10.2024 (Beratungsanforderung 2022-B-047) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) „Beobachtendes Abwarten“ als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt. Die von Servier vorgelegte bewertungsrelevante Studie INDIGO entspricht mit dem Vergleich gegenüber „Beobachtendem Abwarten“ (als Placebo operationalisiert) – nachfolgend als Watch-and-Wait-Strategie bezeichnet – der vom G-BA festgelegten zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Vorasidenib (Voranigo®) ist ein innovativer, liquorgängiger, oral verfügbarer Inhibitor von mutierten IDH1- und IDH2-Enzymen, der die 2-Hydroxyglutarat-Konzentration in den betroffenen Zellen normalisiert und deren Proliferation verringert.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Vorasidenib, IDH-mutierte diffuse Gliome mit Grad 2 nach Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO-Grad 2), gibt es keinen kurativen Behandlungsansatz; das mittlere Überleben liegt laut Deutscher Leitlinie bei ca. zehn Jahren. Derzeit stehen nach einer Operation nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung: eine Watch-and-Wait-Strategie, eine belastende Radio-/Chemotherapie oder die Teilnahme an einer Studie. Bei der Bestätigung des Orphan Drug-Status von Vorasidenib kam das COMP zu dem Schluss, dass es derzeit keine weiteren zufriedenstellenden und in der Europäischen Union zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet von Vorasidenib gibt. Es besteht demnach ein hoher Bedarf an neuartigen Therapien.

Die Zulassung von Vorasidenib durch die Food and Drug Administration (FDA) erfolgte bereits am 06.08.2024. Um den hohen therapeutischen Bedarf von diffusen IDH-mutierten Gliomen WHO-Grad 2 zu adressieren, hat die FDA die Zulassung von Vorasidenib im Rahmen eines Priority-Review durchgeführt und einen Fast-Track-Status gewährt. Darüber hinaus hatte die FDA einen Breakthrough-Therapy-Status vergeben, was das Potenzial von Vorasidenib gegenüber den bislang verfügbaren Therapieoptionen verdeutlicht. Vorasidenib hat sich in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) in der klinischen Praxis etabliert und wird in den National Comprehensive Cancer Network Guidelines bereits bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Grad 2 Astrozytomen und Oligodendrogliomen als bevorzugte Option empfohlen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Bewertung des Zusatznutzens von Vorasidenib erfolgt auf Basis der randomisierten, multizentrischen, internationalen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie INDIGO, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Vorasidenib gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie (Placebo) untersucht (siehe Tabelle 1-7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie INDIGO wurden unter Vorasidenib signifikante Vorteile in Bezug auf das progressionsfreie Überleben, das Tumorsprechen, das Tumolvolumen, die epileptischen Anfälle und die Zeit bis zur nächsten Intervention erzielt. Mit Vorasidenib bleibt die Lebensqualität erhalten, das Tumorwachstum kontrolliert und der Progress sowie etwaige Folgetherapien werden herausgezögert. Des Weiteren weist Vorasidenib eine gute Verträglichkeit sowie ein sehr gut handhabbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil auf.

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem aktuellen bewertungsrelevanten Datenschnitt zum 07.03.2023 für alle Mortalitäts-, Morbiditäts- sowie Lebensqualitäts-Endpunkte sowie zum 06.09.2023 für die Sicherheits-Endpunkte. Die Ergebnisse des vorherigen älteren Datenschnitts (primärer Datenschnitt zum 06.09.2022) sind konsistent mit den Ergebnissen des neuen Datenschnitts und bestätigen damit die Robustheit der beobachteten Effekte.

Tabelle 1-7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib gegenüber Placebo auf Endpunktebene (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023; SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Endpunkt	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer ^b : Vorasidenib versus Placebo [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median in Monaten [95 %-KI] ^a			
	Vorasidenib	Placebo		
Mortalität, Datenschnitt: 07.03.2023				
Gesamtüberleben	Es trat 1 Todesfall bis zum Datenschnitt vom 07.03.2023 auf.			Kein Zusatznutzen
Mortalität/Morbidität, Datenschnitt: 07.03.2023				
Progressionsfreies Überleben (BIRC)	54/168 (32,1) N.B. [22,11; N.B.]	104/163 (63,8) 11,37 [11,10; 13,86]	HR: 0,35 [0,25; 0,49] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität, Datenschnitt: 07.03.2023				
Epileptische Anfälle				
Rate der epileptischen Anfälle	53/168 (31,5) Rate epileptische Anfälle pro Personenjahr 4,4 [2,0; 9,4]	55/163 (33,7) Rate epileptische Anfälle pro Personenjahr 12,5 [5,5; 28,4]	Rate Ratio: 0,35 [0,12; 0,99] 0,0472	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rate der epileptischen Anfälle (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall)	53/54 (98,1) Rate epileptische Anfälle pro Personenjahr 18,2 [8,4; 39,5]	55/56 (98,2) Rate epileptische Anfälle pro Personenjahr 51,2 [22,9; 114,8]	Rate Ratio: 0,36 [0,14; 0,89] 0,0263	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer ^b : Vorasicidenib versus Placebo [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Vorasicidenib	Placebo		
Tumorwachstum				
Tumorzusatz in % (gesamte Beobachtungszeit)	163/168 LS-MW (SE) -1,0 (3,11)	159/163 LS-MW (SE) 46,5 (3,69)	ΔLS-MW -47,5 [-56,16; -38,90] <0,0001 Hedges' g -0,8 [-1,35; -0,25] 0,0045	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Tumorzusatz- rate (BIRC)	167/168 (99,4) Mittlere prozentuale Änderung pro 6 Monate [95%-KI] -1,3 [-3,2; 0,7]	161/163 (98,8) Mittlere prozentuale Änderung pro 6 Monate [95%-KI] 14,4 [12,0; 16,8]	Differenz der Wachstumsrate 15,9% [12,6; 19,3] <0,001	
Tumoransprechen				
Objektives Ansprechen (BIRC)	20/168 (11,9)	4/163 (2,5)	RR: 4,88 [1,70; 14,03] 0,0009	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer des objektiven Ansprechens (BIRC)	20/168 (11,9) N.B. [11,07; N.B.]	4/163 (2,5) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: N.B. [N.B.; N.B.] 0,3008	
Dauer der Tumorkontrolle (BIRC)	156/168 (92,9) N.B. [24,9; N.B.]	148/163 (90,8) 11,0 [8,4; 12,0]	HR: 0,31 [0,21; 0,45] <0,0001	
Zeit bis zur nächsten Intervention				
Zeit bis zur nächsten Intervention	28/168 (16,7) N.B. [N.B., N.B.]	78/163 (47,9) 20,11 [17,54; 27,10]	HR: 0,25 [0,16; 0,40] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur malignen Transformation				
Zeit bis zur malignen Transformation	Eine maligne Transformation trat bis zum Datenschnitt vom 07.03.2023 bei 8 Personen auf (6 Personen im Vorasicidenib-Arm, 2 Personen im Placebo-Arm).			Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer ^b : Vorasicidenib versus Placebo [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median in Monaten [95%-KI] ^a			
	Vorasicidenib	Placebo		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte				
EQ-5D VAS	39/168 (23,2) N.B. [N.B.; N.B.]	31/163 (19,0) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 1,17 [0,73; 1,89] 0,5123	Kein Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik mittels PGI-C; Patientinnen und Patienten ohne Verschlechterung				
PGI-C	125/168 (74,4)	106/163 (65,0)	RR: 1,14 [0,99; 1,32] 0,0646	Kein Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik mittels PGI-F; Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf mindestens 3 Punkte				
PGI-F	1/168 (0,6) N.B. [N.B.; N.B.]	0/163 (0,0) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: N.B. [N.B.; N.B.] 0,3613	Kein Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik mittels PGI-S; Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte				
PGI-S Gliom	1/168 (0,6) N.B. [N.B.; N.B.]	1/163 (0,6) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,82 [0,05; 13,06] 0,8858	Kein Zusatznutzen
PGI-S Neurokognitive Funktion	0/168 (0,0) N.B. [N.B.; N.B.]	0/163 (0,0) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
PGI-S Anfälle	0/168 (0,0) N.B. [N.B.; N.B.]	1/163 (0,6) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: N.B. [0,00; N.B.] 0,2733	
Neurokognitive Funktion mittels Cogstate Battery Tests				
Die Ergebnisse wurden für beide Studienarme deskriptiv dargestellt. Es erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens anhand dieser Daten. Bezüglich der Ergebnisse für neurokognitive Funktion mittels Cogstate Battery Tests sind für keinen der fünf Tests Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer ^b : Vorasidenib versus Placebo [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median in Monaten [95 %-KI] ^a			
	Vorasidenib	Placebo		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Datenschnitt: 07.03.2023				
FACT-Br; Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 30 Punkte				
FACT-Br (total)	19/168 (11,3) N.B. [N.B.; N.B.]	20/163 (12,3) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,74 [0,39; 1,41] 0,3570	Kein Zusatznutzen
FACT-Br (total) (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall)	7/54 (13,0) N.B. [22,2; N.B.]	14/56 (25,0) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,44 [0,18; 1,12] 0,0767	
FACT-G; Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte				
FACT-G	30/168 (17,9) N.B. [N.B.; N.B.]	29/163 (17,8) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,82 [0,49; 1,37] 0,4438	Kein Zusatznutzen
FACT-G (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall)	12/54 (22,2) N.B. [21,9; N.B.]	16/56 (28,6) N.B. [16,6; N.B.]	HR: 0,72 [0,33; 1,56] 0,4057	
FACT-BrS; Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte				
FACT-BrS	14/168 (8,3) N.B. [N.B.; N.B.]	21/163 (12,9) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,54 [0,27; 1,08] 0,0759	Kein Zusatznutzen
FACT-BrS (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall)	5/54 (9,3) N.B. [N.B.; N.B.]	12/56 (21,4) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,33 [0,11; 0,96] 0,0332	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer ^b : Vorasicidenib versus Placebo [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median in Monaten [95%-KI] ^a			
	Vorasicidenib	Placebo		
Sicherheit, Datenschnitt: 06.09.2023				
Gesamtraten UE				
UE	165/167 (98,8) 0,49 [0,39; 0,53]	155/163 (95,1) 0,49 [0,36; 0,72]	HR: 1,02 [0,81; 1,28] 0,8773	Kein Schaden
SUE	21/167 (12,6) N.B. [N.B.; N.B.]	10/163 (6,1) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 1,42 [0,66; 3,07] 0,3695	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	47/167 (28,1) N.B. [N.B.; N.B.]	26/163 (16,0) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 1,60 [0,98; 2,59] 0,0561	
UE, die zum Therapieabbruch führten	8/167 (4,8) N.B. [N.B.; N.B.]	2/163 (1,2) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 3,31 [0,69; 15,86] 0,1139	
UESI: Gesamt	37/167 (22,2) N.B. [N.B.; N.B.]	7/163 (4,3) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 4,65 [2,06; 10,49] <0,0001	
UESI: Alaninaminotrans- ferase erhöht	34/167 (20,4) N.B. [N.B.; N.B.]	5/163 (3,1) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 6,25 [2,43; 16,04] <0,0001	
UESI: Aspartatamino- transferase erhöht	17/167 (10,2) N.B. [N.B.; N.B.]	3/163 (1,8) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 4,63 [1,34; 15,96] 0,0079	
a: Der Median in Monaten wird nur für Ereigniszeitanalysen berichtet.				
b: Für Endpunkte, bei denen nur wenige Ereignisse auftraten und die lediglich deskriptiv dargestellt werden, wurde kein Effektschätzer berechnet.				
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

MortalitätGesamtüberleben

Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

Diffuse IDH-mutierte Gliome WHO-Grad 2 zeigen Überlebenszeiten von ca. zehn Jahren. Es war nicht damit zu rechnen, dass sich ein Effekt für das Gesamtüberleben während der geplanten Laufzeit der Studie INDIGO zeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bis zum Datenschnitt vom 07.03.2023 trat nur ein einziger Todesfall im Vorasidenib-Arm auf. Ein Hazard Ratio (HR) ist somit nicht berechenbar.

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** ist für Vorasidenib **kein Zusatznutzen** belegbar.

Mortalität/Morbidität***Progressionsfreies Überleben***

Die lange Überlebenszeit in dieser onkologischen Indikation kann durch die Verwendung des progressionsfreien Überlebens als Studienendpunkt adressiert werden. Durch die darüber hinaus bestehende Korrelation zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben (gezeigt in den Studien EORTC 26951 und RTOG 9402 für Oligodendrogliome), stellt das progressionsfreie Überleben eine adäquate Alternative zum Gesamtüberleben und damit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für das progressionsfreie Überleben gemäß dem verblindeten unabhängigen Prüfungskomitee (BIRC) war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie INDIGO statistisch signifikant zugunsten von Vorasidenib gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,49], $p < 0,0001$). Dies entspricht einer Risikoreduktion für das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 65% unter Vorasidenib.

Für den Endpunkt **progressionsfreies Überleben** ergibt sich ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Vorasidenib.

Morbidität***Epileptische Anfälle***

Epileptische Anfälle stellen die häufigste Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Gliom WHO-Grad 2 dar. Im Hinblick auf beispielsweise Mobilität (Kraftfahreignung) und erhöhtes Verletzungsrisiko können die Patientinnen und Patienten bei Berufsausübung und Freizeitaktivitäten erheblich eingeschränkt sein.

Die Häufigkeit und die Schwere von epileptischen Anfällen wurden in der Studie INDIGO über tägliche Einträge in ein Anfallstagebuch erfasst. Zur Analyse des Endpunkts wurden die Raten der Anfälle pro Personenjahr in den Behandlungsgruppen verglichen.

In der Studie INDIGO traten in der Gesamtpopulation 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. Die Rate an epileptischen Anfällen lag für Vorasidenib mit 4,4 pro Personenjahr erheblich niedriger als für Placebo mit 12,5 pro Personenjahr. 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], $p = 0,0472$). Dabei 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 (Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode). Für die Rate der epileptischen Anfälle zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vorasidenib mit 18,2 pro Personenjahr gegenüber Placebo mit 51,2 pro Personenjahr (Rate Ratio [95%-KI] 0,36 [0,14; 0,89]; $p=0,0263$).

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.

Für den Endpunkt **epileptische Anfälle** ergibt sich **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Vorasidenib.

Tumorstadium (Tumorstadium, Tumorstadiumsrate)

Als Hauptanalyse für die Veränderung des **Tumorstadiums** wurde die prozentuale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert herangezogen. Die **Tumorstadiumsrate** wurde als die prozentuale Veränderung des Tumorstadiums alle sechs Monate während der Behandlung operationalisiert.

Studien zeigen die Tumorstadiumsrate als signifikanten Prädiktor für das Überleben sowie eine Assoziation mit der Zeit bis zur nächsten Intervention. Geringeres Tumorstadium bzw. Stabilisierung des Volumens bedeuten weniger Symptome und eine Verzögerung aggressiver, belastender Therapien.

Im Vorasidenib-Arm wurde in der Studie INDIGO ein Rückgang des **mittleren prozentualen Tumorstadiums** um 1,0% beobachtet. Diese Stabilisierung bzw. Reduktion des Tumorstadiums unter Vorasidenib zeigte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum. Im Placebo-Arm war demgegenüber eine deutliche Zunahme der mittleren prozentualen Veränderung des Tumorstadiums um insgesamt 46,5% zu verzeichnen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum war statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Vorasidenib gegenüber Placebo (Hedges' g [95%-KI]: -0,8 [-1,35; -0,25]; $p=0,0045$).

Die Analysen zur **Tumorstadiumsrate** bestätigen den positiven Einfluss von Vorasidenib auf das Tumorstadium. Im Vorasidenib-Arm nahm das Wachstum des Tumors alle 6 Monate im Mittel um 1,3% ab, während es unter Placebo im selben Zeitraum um 14,4% zunahm. Der Unterschied bei der Tumorstadiumsrate zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Vorasidenib (Behandlungseffekt [95%-KI]: 15,9% [12,6; 19,3], $p<0,001$).

Die Daten der Studie INDIGO verdeutlichen zudem den Einfluss des Tumorstadiums auf patientenrelevante Symptome. Anhand der Daten der Studie INDIGO wurde eine **Korrelationsanalyse** durchgeführt, welche eine statistisch signifikante Korrelation zwischen

der Größe des Tumors und der Häufigkeit von epileptischen Anfällen zeigt. Diese Korrelation unterstreicht sowohl den Vorteil für den Endpunkt epileptische Anfälle als auch die direkte Patientenrelevanz des Endpunkts Tumolvolumen. Eine Zunahme der Größe des Tumors ist für die Patientinnen und Patienten durch eine Zunahme von epileptischen Anfällen direkt spürbar.

Für die Endpunkte **Tumolvolumen und Tumorwachstumsrate** ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Vorasidenib.

Tumoransprechen (objektives Ansprechen, Dauer des objektiven Ansprechens, Dauer der Tumorkontrolle)

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem objektiven Ansprechen, der Dauer des objektiven Ansprechens sowie der Sensitivitätsanalyse Dauer der Tumorkontrolle.

Eine Stabilisierung oder Abnahme der Tumormasse kann mit einer Linderung von Symptomen einhergehen. Eine bestehende Symptomatik kann sich durch das Ansprechen auf die Therapie verbessern oder stabilisieren; eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden. Zusätzlich nimmt ein erfolgreiches Ansprechen den Patientinnen und Patienten die Sorge vor einem Rezidiv.

In der Studie INDIGO betrug das **objektive Ansprechen** im Vorasidenib-Arm 11,9% und lediglich 2,5% im Placebo-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Vorasidenib (Relatives Risiko [95%-KI]: 4,88 [1,70; 14,03], $p=0,0009$). Die mediane **Dauer des objektiven Ansprechens** war weder für Vorasidenib noch für Placebo berechenbar.

Die **Dauer der Tumorkontrolle** betrug im Median 11,0 Monate unter Placebo, für Vorasidenib war der Median zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung hingegen noch nicht berechenbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Vorasidenib (HR [95%-KI]: 0,31 [0,21; 0,45], $p<0,0001$). Die positiven Ergebnisse der Tumorkontrolle verdeutlichen den Vorteil von Vorasidenib hinsichtlich des Tumoransprechens.

Für den Endpunkt **Tumoransprechen** ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Vorasidenib.

Zeit bis zur nächsten Intervention

Die Zeit bis zur nächsten Intervention war operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der ersten folgenden Antitumorthherapie (einschließlich Vorasidenib bei Patientinnen und Patienten mit Cross-over) oder Tod aus jeglicher Ursache.

In der Studie INDIGO haben im Vorasidenib-Arm insgesamt 28 Patientinnen und Patienten (16,7%) eine nachfolgende Antitumorthherapie begonnen. Im Placebo-Arm war dies mit 47,9% bei deutlich mehr Personen der Fall (78 Patientinnen und Patienten). Für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention zeigte sich entsprechend ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vorasidenib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 0,25 [0,16; 0,40], $p<0,0001$). In der Studie INDIGO verringerte sich damit die Wahrscheinlichkeit eine weitere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Intervention zu erhalten unter Vorasidenib um 75%. Die mediane Zeit bis zur nächsten Intervention betrug unter Placebo 20,11 Monate, unter Vorasidenib wurde sie bis zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung vor Entblindung noch nicht erreicht, dies unterstreicht zusätzlich den Vorteil von Vorasidenib.

In die Hauptanalyse floss der Wechsel auf Vorasidenib als Folgetherapie ein. Es wurde eine ergänzende Analyse durchgeführt, unter der Annahme, dass die Option für ein Cross-over zu Vorasidenib nicht möglich war. Auch in dieser Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Vorasidenib gegenüber Placebo für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention, was das positive Ergebnis für Vorasidenib in der Hauptanalyse bestätigt.

Für den Endpunkt **Zeit bis zur nächsten Intervention** ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Vorasidenib.

Zeit bis zur malignen Transformation

Unter einer malignen Transformation versteht man bei Gliomen vom WHO-Grad 2 das Fortschreiten zu einem Tumor des WHO-Grades 3 oder 4. Die maligne Transformation führt zu einer intensiveren Behandlung, erhöhter Morbidität und vorzeitigem Tod.

Der Endpunkt konnte nur für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten erfasst werden, die eine Operation oder Biopsie als Folgetherapie erhielten (14 Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und 5 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm). Insgesamt wurde bei 6 Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und bei 2 Personen im Placebo-Arm eine maligne Transformation festgestellt. Aufgrund der geringen Anzahl an betroffenen Patientinnen und Patienten und dem Ungleichgewicht an Resektionen zwischen den Behandlungsarmen können keine verlässlichen statistischen Schlüsse gezogen werden.

Für den Endpunkt **Zeit bis zur malignen Transformation** ist für Vorasidenib **kein Zusatznutzen** belegbar.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die EQ-5D VAS, als Bestandteil des EQ-5D-5L-Fragebogens, ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands einer Patientin oder eines Patienten.

Die Zeit bis zur Verschlechterung konnte in beiden Armen nicht statistisch differenziert werden (HR [95%-KI]: 1,17 [0,73; 1,89]; $p=0,5123$). Im Vergleich mit Placebo zeigte sich keine Beeinträchtigung des Gesundheitszustands durch Vorasidenib.

Für den **Gesundheitszustand** ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Vorasidenib.

Krankheitssymptomatik (PGI-S, PGI-C, PGI-F)

Die Patient Global Impression (PGI) stellen standardisierte, indikationsübergreifende Erhebungsinstrumente dar, die in verschiedenen Indikationen validiert wurden. Durch die PGI-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Messinstrumente können die von Patientinnen und Patienten direkt wahrgenommenen Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustands (PGI-C), die Schwere der Symptome (Gliom-Symptome, neurokognitive Funktion und epileptische Anfälle; PGI-S) sowie die Häufigkeit der Symptome (epileptische Anfälle; PGI-F) erfasst und beurteilt werden.

In der Studie INDIGO zeigte sich für den PGI-C in der Analyse für Patientinnen und Patienten ohne Verschlechterung im Vergleich zu Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Fragen zum PGI-F und PGI-S zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Für die **Krankheitssymptomatik** ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Vorasidenib.

Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests)

Die neurokognitive Funktion der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie INDIGO anhand von fünf Tests aus der standardisierten und validierten Cogstate-Testbatterie untersucht, die das verbale Lernen (International Shopping List Test), die psychomotorische Funktion (Detection Test), das Arbeitsgedächtnis (One Back Test), die Reaktionszeit (Identification Test) sowie die exekutive Funktion (Groton Maze Learning Test) messen.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse. Hinsichtlich der Ergebnisse für die neurokognitive Funktion waren keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die fünf Cogstate Battery Tests zu beobachten.

Für die **Neurokognitive Funktion** ergibt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Vorasidenib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Br)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie INDIGO anhand des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain (FACT-Br) erhoben. Die Items des FACT-Br werden in folgende Subskalen zusammengefasst: körperliches Wohlbefinden (PWB, Physical Well-Being); soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB, Social/Family Well-Being); emotionales Wohlbefinden (EWB, Emotional Well-Being); funktionelles Wohlbefinden (FWB, Functional Well-Being); spezifische Aspekte für primäre Hirntumore (FACT-BrS). Im vorliegenden Dossier werden die folgenden zusammengefassten Scores dargestellt:

- FACT-General (FACT-G) = PWB + SWB + EWB + FWB
- FACT-Brain Subskala (FACT-BrS)
- FACT-Br (FACT-Br (total)) = FACT-BrS + FACT-G

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung konnten für den **FACT-Br (total)**, den **FACT-G** und die **FACT-BrS** keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Vorasidenib und Placebo festgestellt werden. Über alle Skalen hinweg zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für die Patientinnen und Patienten unter Vorasidenib-Behandlung gegenüber denen unter Placebo-Behandlung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt epileptische Anfälle wurde in der Studie INDIGO ein beträchtlicher Vorteil für Vorasidenib gezeigt. Bei betroffenen Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode (Population entsprechend der für epileptische Anfälle dargestellten Sensitivitätsanalyse) lag für die FACT-BrS, die spezifische Aspekte für primäre Hirntumore berücksichtigt, ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Vorasidenib gegenüber Placebo vor (HR [95%-KI] 0,33 [0,11; 0,96]; $p=0,0332$). Dies 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.

Mit Vorasidenib bleibt die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhalten und es zeigten sich gegenüber Placebo numerische Vorteile in allen Skalen. Die unter Vorasidenib gezeigten Verbesserungen in den Wirksamkeitsendpunkten werden somit ohne Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht.

Für die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** lässt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von Vorasidenib erkennen.

Sicherheit

Vorasidenib weist eine gute Verträglichkeit auf und so zeigten sich für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und der Therapieabbrüche aufgrund eines UE in der Studie INDIGO keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Abbruchrate von 4,8% unter Vorasidenib unterscheidet sich nur geringfügig von der Abbruchrate unter Placebo mit 1,2%. In der Studie INDIGO wurden überwiegend unerwünschte Ereignisse leichten Schweregrades berichtet.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Vorasidenib ergaben sich hinsichtlich der Gesamtrate zu den UE von besonderem Interesse (HR [95%-KI]: 4,65 [2,06; 10,49], $p<0,0001$), basierend auf erhöhten Laborwerten bei den Leber-Transaminasen. Die in der Studie INDIGO aufgetretenen erhöhten Leberwerte waren vorübergehend und konnten mit supportiver Therapie, Dosisanpassungen oder Abbruch der Therapie kontrolliert werden. Permanente Leberschäden traten nicht auf. Veränderte Leberwerte sind für die Patientinnen und Patienten in der Regel nicht unmittelbar spürbar. Da sich dieser Unterschied in der Studie INDIGO weder im Gesundheitszustand und der Lebensqualität noch in den Abbruchraten widerspiegelt, werden diese Ergebnisse als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeordnet.

Vorasidenib weist insgesamt ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Auftretende UE sind in der Praxis gut handhabbar.

Für den Endpunkt **unerwünschte Ereignisse** ergibt sich insgesamt **kein Hinweis auf einen Schaden** für Vorasidenib gegenüber Placebo.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren mit IDH1- oder IDH2-mutiertem Grad 2 Astrozytom oder Oligodendrogliom, nach nur chirurgischer Intervention und ohne unmittelbaren Bedarf für Strahlen-/ Chemotherapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Studie INDIGO ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte, 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 WHO-Grad 2 mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, untersucht. Mit der Studie INDIGO liegen Ergebnisse von Vorasidenib vor, die im Hinblick auf die Studienqualität und Validität der Endpunkte eine hohe Validität und Aussagekraft besitzen.

Bei diffusen Gliomen WHO-Grad 2 handelt es sich um eine langsam progrediente, jedoch in der Regel tödlich verlaufende Erkrankung, welche nur palliativ behandelt werden kann. Mit Vorasidenib steht erstmals seit mehr als zwei Jahrzehnten ein neuer Wirkstoff in der Indikation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der IDH-mutierten diffusen Gliome vom erwachsenen Typ zur Verfügung. Vorasidenib stellt im Anwendungsgebiet, eine hoch-wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption dar.

Im primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens zeigte Vorasidenib eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie, wobei das Risiko für einen Progress um 65% reduziert wurde, was eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung bedeutet. Dies entspricht einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Bei Patientinnen und Patienten mit Gliom stellt die Belastung durch epileptische Anfälle ein schwerwiegendes Symptom dar, das die Lebensqualität stark beeinträchtigt. Vorasidenib zeigte deutliche Vorteile in Bezug auf diesen patientenberichteten Morbiditätsendpunkt. Obwohl die Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO eine 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). Die Rate der epileptischen Anfälle zeigte zudem einen statistisch signifikanten Vorteil für Vorasidenib in der Gesamtpopulation. Die Symptomlast aller Patientinnen und Patienten wird durch eine Behandlung mit Vorasidenib hinsichtlich epileptischer Anfälle beträchtlich reduziert. In einer ergänzenden Analyse für die konkret von Anfällen betroffenen Patientinnen und Patienten zeigte sich der vorteilhafte Effekt von Vorasidenib auf die epileptischen Anfälle noch deutlicher. In dieser Patientengruppe konnte die Studie INDIGO zusätzlich eine deutlich spürbare und statistisch signifikante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität zeigen.

Weiterhin werden diese positiven Ergebnisse durch die Vorteile beim Tumorzustand, der Tumorzustandswachstumsrate und dem Tumorzustandsansprechen unterstützt. Die Ergebnisse der Studie INDIGO belegen, dass für das Tumorzustandsvolumen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Vorasidenib vorliegt, da unter der Behandlung mit Vorasidenib eine Stabilisierung bzw. Reduktion des Tumorzustandsvolumens beobachtet wurde, während im Placebo-Arm eine deutliche Zunahme des Tumorzustandsvolumens zu verzeichnen war. Damit kann durch Vorasidenib eine Verbesserung der Krankheitskontrolle erreicht werden. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Tumorzustandsvolumen und der Häufigkeit von epileptischen Anfällen unterstreicht sowohl die Ergebnisse der Analysen der epileptischen Anfälle als auch die direkte Patientenrelevanz des Endpunkts Tumorzustandsvolumen.

Des Weiteren verringerte eine Behandlung mit Vorasidenib in der Studie INDIGO die Wahrscheinlichkeit, eine weitere Intervention zu erhalten, gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie um 75%.

Mit Vorasidenib bleibt die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhalten. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Lebenserwartung im vorliegenden Anwendungsgebiet von großer Bedeutung. Bei Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen wird unter Vorasidenib eine deutlich spürbare und statistisch signifikante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität durch die niedrigere Rate der epileptischen Anfälle erzielt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorasidenib weist eine gute Verträglichkeit auf und so zeigten sich für die Gesamtrate der UE, der SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und der Therapieabbrüche aufgrund eines UE in der Studie INDIGO keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. In der Studie INDIGO wurden überwiegend unerwünschte Ereignisse leichten Schweregrades berichtet. Die in der Studie INDIGO aufgetretenen erhöhten Leberwerte waren vorübergehend und konnten mit supportiver Therapie, Dosisanpassungen oder Abbruch der Therapie kontrolliert werden. Permanente Leberschäden traten nicht auf. Vorasidenib zeigt ein sehr gut handhabbares Sicherheitsprofil und ist mit einer für eine adjuvante Therapie äußerst geringen Therapieabbruchrate von 4,8% gegenüber 1,2% unter einer Watch-and-Wait-Strategie verbunden.

Da in der vorliegenden Indikation bisher kein kurativer Therapieansatz besteht, stellen die Vorteile von Vorasidenib einen signifikanten Fortschritt in der Therapie dar. Auch aufgrund des vergleichsweise jungen Alters der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kann eine Erweiterung der Therapieoptionen um ein spezifisch wirksames und gut verträgliches Arzneimittel wie Vorasidenib eine Perspektive für die Patientinnen und Patienten darstellen, die sich bisher mit der psychischen Belastung einer alleinigen Watch-and-Wait-Strategie auseinandersetzen mussten. Des Weiteren kann durch die Behandlung mit Vorasidenib der Einsatz der nachfolgenden, toxischen Therapieregime hinausgezögert werden, was für die Patientinnen und Patienten ein Gewinn an Lebensqualität bedeutet.

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**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Vorasidenib (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 mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen.

WHO-Grad 2 Astrozytome und Oligodendrogliome zählen mit einer jährlichen Inzidenzrate von 0,8 je 100.000 Personen zu den seltenen Erkrankungen. Sie treten üblicherweise im mittleren Lebensalter auf; die Diagnose erfolgt im medianen Alter von ca. 40 bis 46 Jahren. Im Gegensatz zu den aggressiven Glioblastomen, die durch das Fehlen einer IDH-Mutation charakterisiert sind, sind IDH-mutierte Astrozytome und Oligodendrogliome mit einer günstigeren Prognose verbunden. Das mittlere Überleben von Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten IDH-mutierten Astrozytom oder Oligodendrogliom WHO-Grad 2 liegt bei ca. zehn Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 86,7%.

Trotz relativ guter Prognose sind auch IDH-mutierte Astrozytome und Oligodendrogliome bis heute nicht kurativ behandelbar. Durch das junge Erkrankungsalter der Patientinnen und Patienten besteht bei diesen Tumortypen daher ein sehr hoher medizinischer Bedarf für neue Behandlungsoptionen, um das pathognomonische Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern – insbesondere bei Patientinnen und Patienten, die keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen und bislang im Rahmen einer „Watch-and-Wait-Strategie“ überwacht wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Vorasidenib gibt es derzeit keinen kurativen Behandlungsansatz. Mittel der Wahl ist eine möglichst vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes. Durch die Infiltration des Tumors in das umliegende Gewebe, ist eine kurative, vollständige Resektion bei WHO-Grad 2 Astrozytomen und Oligodendrogliomen jedoch nicht möglich. Nach erfolgter Operation werden die Patientinnen und Patienten entweder aktiv überwacht (Watch-and-Wait-Strategie) oder mit einer adjuvanten Therapie (Strahlentherapie gefolgt von einer Chemotherapie) behandelt.

Bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie spielt neben prognostischen Faktoren, der Patientenwille sowie die Vermeidung behandlungsbedingter Toxizitäten eine maßgebliche Rolle. Therapiebedingte Nebenwirkungen können Patientinnen und Patienten stark in ihrem beruflichen und privaten Alltag beeinträchtigen. Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie anhaltende Zytopenie und Neuropathie treten im Zusammenhang mit einer Chemotherapie häufig auf. Negative Auswirkungen auf die neurokognitive Funktion sind als Langzeiteffekte einer Radiotherapie nicht auszuschließen. In Anbetracht der hohen Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten, die häufig im erwerbsfähigen mittleren Lebensalter erkranken, sind solche Langzeiteffekte besonders kritisch zu betrachten. Eine Watch-and-Wait-Strategie hingegen ist von Unsicherheiten bezüglich eines möglichen Progresses, Ängsten vor den Ergebnissen der nächsten Kontrolluntersuchung und einem allgemeinen Ohnmachtsgefühl geprägt.

Aufgrund der begrenzten Therapieoptionen mit ihren jeweiligen Limitationen, besteht ein hoher Bedarf an neuartigen Therapien, die eine gut verträgliche, wirksame Alternative zur Watch-and-Wait-Strategie darstellen. Als einzige, zugelassene spezifisch gegen mutierte IDH1- und IDH2-Enzyme gerichtete Therapie bietet Vorasidenib eine gut verträgliche und hochwirksame Alternative zu einer Watch-and-Wait-Strategie. Vorasidenib zeigt signifikante Vorteile in Bezug auf das progressionsfreie Überleben, das Tumoraussprechen, das Tumorstadium, die epileptischen Anfälle und die Zeit bis zur nächsten Intervention. Mit Vorasidenib bleibt die Lebensqualität erhalten, das Tumorstadium kontrolliert und der Progress sowie etwaige Folgetherapien werden hinausgezögert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren mit IDH1- oder IDH2-mutiertem Grad 2 Astrozytom oder Oligodendrogliom, nach nur chirurgischer Intervention und ohne unmittelbaren Bedarf für Strahlen-/ Chemotherapie	382 bis 801
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 12 Jahren mit IDH1- oder IDH2-mutiertem Grad 2 Astrozytom oder Oligodendrogliom, nach nur chirurgischer Intervention und ohne unmittelbaren Bedarf für Strahlen-/ Chemotherapie	Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg 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	Beträchtlich	382 bis 801
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren mit IDH1- oder IDH2-mutiertem Grad 2 Astrozytom oder Oligodendrogliom, nach nur chirurgischer Intervention und ohne unmittelbaren Bedarf für Strahlen-/ Chemotherapie	257.421,85 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 12 Jahren mit IDH1- oder IDH2-mutiertem Grad 2 Astrozytom oder Oligodendrogliom, nach nur chirurgischer Intervention und ohne unmittelbaren Bedarf für Strahlen-/ Chemotherapie	Nicht zutreffend. ^b	Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg mit überwiegend nicht kontrastmittel-anreichernden 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	Nicht zutreffend. ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Eine zVT hat für das vorliegende Dossier keine Relevanz, da es sich bei Vorasidenib um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Die Behandlung mit Voranigo® sollte von ärztlichem Fachpersonal mit Erfahrung in der Anwendung onkologischer Therapien eingeleitet und überwacht werden. Vor der Einnahme von Voranigo® muss bei den Patientinnen und Patienten eine IDH1-R132- oder eine IDH2-R172-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden. Während der Behandlung sollten regelmäßig umfassende Blut- und Laboruntersuchungen erfolgen.

Voranigo® wird einmal täglich oral eingenommen, idealerweise nüchtern und zur gleichen Zeit. Die empfohlene Dosierung von Voranigo® bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 40 mg einmal täglich bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung von der Patientin/vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Voranigo® enthält Empfehlungen für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung sowie individuelle Dosisanpassungen, die je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit nötig werden können. Zusätzlich sind Dosisanpassungen für besondere Patientengruppen beschrieben: bei Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² oder Dialysepflicht sollte Vorasidenib nicht angewendet werden; die Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung muss mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen; klinische Daten bei Kindern im Alter von 12 bis <18 Jahren liegen nicht vor.

Die Anwendung von Voranigo® ist kontraindiziert bei bekannter Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. Des Weiteren enthält die Fachinformation besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Voranigo® in Bezug auf Hepatotoxizität, Karzinogenitätsrisiko, Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung sowie zur Empfängnisverhütung.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen von Voranigo® mit starken CYP1A2-Inhibitoren, moderaten CYP1A2-Induktoren, Magensäure reduzierenden Mitteln (Omeprazol), Substraten von CYP-Enzymen mit oder ohne enger therapeutischer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Breite, BCRP-Substraten (z. B. Rosuvastatin) sowie hormonellen Verhütungsmitteln sind in der Fachinformation beschrieben.

Um eine Schwangerschaft zu vermeiden, sollte während der Behandlung mit Voranigo® und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung angewendet werden, mit einer Barrieremethode als zweite Form der Empfängnisverhütung. Voranigo® darf während der Schwangerschaft sowie während der Stillzeit (bis mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis) und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht angewendet werden. Bei Kinderwunsch wird empfohlen sich reproduktionsmedizinisch bzw. zur Spermakonservierung beraten zu lassen.

Ausführliche und verbindliche Informationen sind der aktuellen Fachinformation zu entnehmen, die bei einer Behandlung mit Vorasidenib (Voranigo®) unbedingt zu berücksichtigen ist.

Bedingungen oder Einschränkungen

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report erstellt; es bestehen damit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Informationen zum Risikomanagementplan

Im Risikomanagementplan wurde folgendes wichtiges identifiziertes Risiko genannt:

- Lebertoxizität

Die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung erforderlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Modul 3 A (Abschnitt 3.4.4) dargestellt.