

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vorasidenib (Voranigo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 10.11.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Übersicht der enzymatischen Aktivitäten von Wildtyp- (IDH) und mutierten (mIDH) IDH-Enzymen	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-HG	2-Hydroxyglutarat
αKG	α-Ketoglutarat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BIRC	Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (Blinded Independent Review Committee)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
FACT-BrS	Subskala zu spezifischen Aspekten primärer Hirntumore des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
KI	Konfidenzintervall
mIDH/mIDH	Mutiertes Isocitrat-Dehydrogenase
NAD+	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADP+	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (oxidierte Form)
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
PZN	Pharmazentralnummer
USA	Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

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.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1).
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vorasidenib
Handelsname:	Voranigo®
ATC-Code:	L01XM04

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19725958	EU/1/25/1912/001	10 mg	30 Filmtabletten
19725964	EU/1/25/1912/002	40 mg	30 Filmtabletten
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vorasidenib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendroglomien 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 [1].

Die Europäische Kommission hat Vorasidenib zur Behandlung von Gliomen als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) zugelassen [2]. Die Bestätigung des „Orphan Drug“-Status begründete das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) sowohl mit dem lebensbedrohlichen Verlauf als auch den niedrigen Inzidenzen bzw. Patientenzahlen in der Indikation. Darüber hinaus wurden die in der Indikation verfügbaren Therapieoptionen berücksichtigt. Das COMP kam zu der Schlussfolgerung, dass derzeit keine zufriedenstellenden und in der EU zugelassenen Therapieoptionen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes von Vorasidenib zur Verfügung stehen [3].

Auch in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) hat Vorasidenib zur Behandlung von Gliomen den Orphan-Drug-Status erhalten [4]. Um den hohen therapeutischen Bedarf in der Behandlung von IDH-mutierten Astrozytomen und Oligodendroglomien zu adressieren und die Zulassung in den USA zu beschleunigen, hat die Food and Drug Administration (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. Die Zulassung von Vorasidenib durch die FDA erfolgte am 06.08.2024 [5].

Biologie der Isocitrat-Dehydrogenasen (IDH)-Enzyme

IDH-Proteine sind eine essenzielle Enzymklasse des zellulären Stoffwechsels. Im Menschen liegen IDH-Enzyme in drei verschiedenen Isoformen vor: IDH1, IDH2 und IDH3. Alle drei Isoformen katalysieren die oxidative Decarboxylierung von Isocitrat zu α -Ketoglutarat (α KG) und Kohlenstoffdioxid (CO_2), zeigen jedoch zum Teil unterschiedliche strukturelle und biochemische Eigenschaften. IDH1 und IDH2 nutzen die oxidierte Form von Nicotinamid-

Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP⁺) als Co-Faktor, welches im Reaktionsverlauf zu Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH) reduziert wird (siehe Abbildung 2-1). IDH3 hingegen nutzt Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD⁺). Darüber hinaus unterscheiden sich die IDH-Enzyme in ihrer Lokalisation: Während IDH1 im Zytoplasma und an den Peroxisomen lokalisiert ist, befinden sich IDH2 und IDH3 in Mitochondrien. Da für IDH3 bis heute keine Beteiligung an onkogenen Prozessen nachgewiesen wurde, wird im Nachfolgenden ausschließlich auf die Eigenschaften und Funktionen von IDH1 und IDH2 eingegangen [6, 7].

Für ihre katalytische Funktion ist die Dimerisierung der IDH-Enzyme entscheidend. Bei IDH1 und IDH2 lagern sich jeweils zwei identische Isoformen zu Homodimeren zusammen. Mithilfe kristallografischer Analysen konnte gezeigt werden, dass die enzymatische Aktivität von IDH1 bzw. IDH2 durch die Konformation reguliert wird. Dabei wechseln die IDH-Homodimere zwischen einer enzymatisch-inaktiven offenen bzw. semi-offenen Konformation und einer enzymatisch-aktiven geschlossenen Konformation [8, 9].

Das durch IDH1 und IDH2 generierte α KG ist ein essenzieller Regulator verschiedener α KG-abhängiger Dioxygenasen (über 60 verschiedene im Menschen beschrieben), wodurch u. a. die Desoxyribonukleinsäure (DNA)- und Histon-Methylierung als auch DNA-Reparaturmechanismen kontrolliert werden. Das IDH-Reaktionsprodukt NADPH ist neben seiner Rolle in der Energieversorgung (Erzeugung von Adenosintriphosphat [ATP]) an der Regulation zellulärer Stressreaktionen beteiligt [7, 10].

Zusammenfassend handelt es sich bei den IDH-Enzymen um eine essenzielle Enzymklasse des zellulären Stoffwechsels, über deren Reaktionsprodukte kritische, zelluläre Signalwege reguliert werden. Mutationen in Genen, die IDH-Enzyme kodieren, und die biologische Konsequenz dieser Mutationen werden im Folgenden diskutiert.

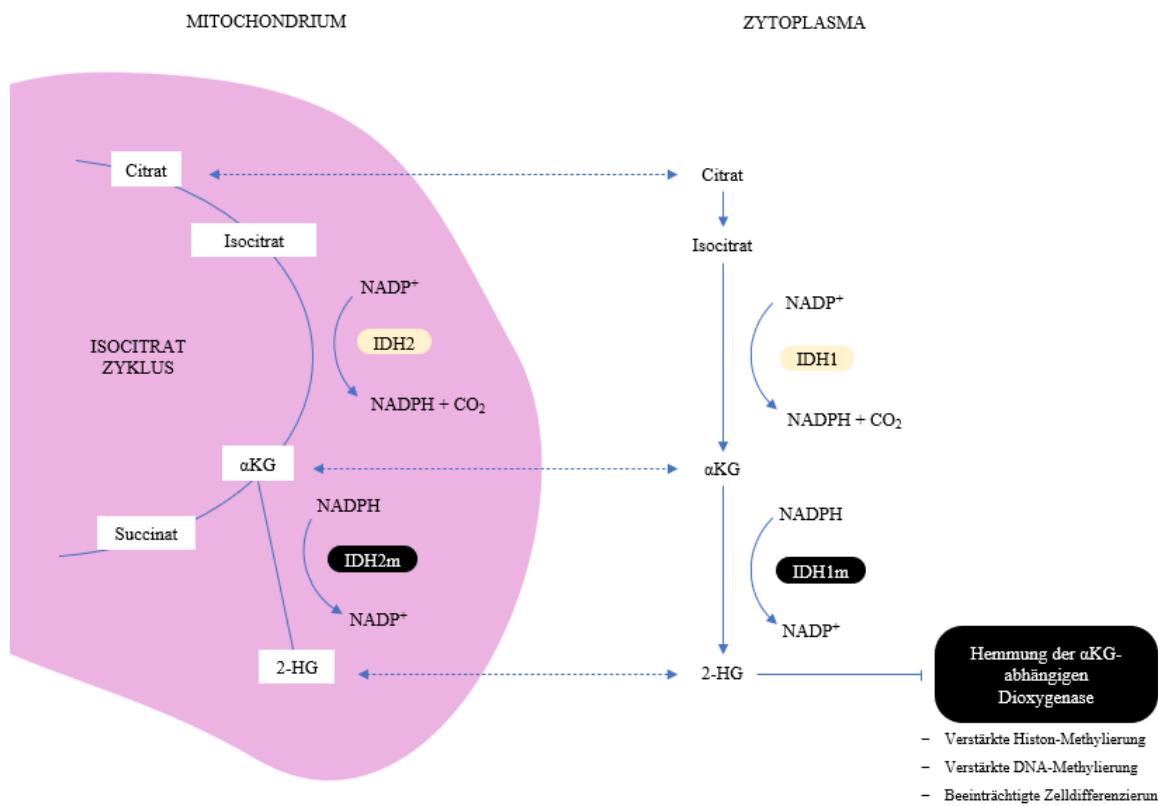


Abbildung 2-1: Übersicht der enzymatischen Aktivitäten von Wildtyp- (IDH) und mutierten (mIDH) IDH-Enzymen

Beschreibung Abbildung 2-1: Die *IDH*-Gene kodieren die Stoffwechselenzyme IDH1 (im Zytosol lokalisiert) und IDH2 (in den Mitochondrien lokalisiert). Sowohl IDH1 als auch IDH2 katalysieren bei normaler Enzymaktivität die oxidative Decarboxylierung von Isocitrat zu α -Ketoglutarat (α KG). Mutationen in IDH1 oder IDH2 führen jedoch zu einer veränderten Enzymaktivität, die zu einer Überproduktion von 2-Hydroxyglutarat (2-HG) führt. Dies hat weitreichende Auswirkungen auf die Zellbiologie, einschließlich eines veränderten Stoffwechsels, einer abweichenden DNA- und Histon-Methylierung, einer Umstrukturierung des Chromatins und einer Blockierung der normalen Differenzierungsmuster [eigene Darstellung nach [11]]. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Rolle mutierter IDH-Enzyme in der Onkogenese

Häufig wiederkehrende Mutationen im *IDH1*-Gen wurden erstmals im Jahr 2008 in Tumoren nachgewiesen und beschrieben [12]. In nachfolgenden Studien konnten Mutationen in *IDH1* oder *IDH2* in einer Vielzahl unterschiedlicher Malignome identifiziert werden, unter anderem in niedrig-gradigen Gliomen und sekundären Glioblastomen, sowie dem Cholangiokarzinom und bei hämatologischen Erkrankungen wie der akuten myeloischen Leukämie oder dem myelodysplastischen Syndrom [13]. Der Nachweis von Mutationen in *IDH1*- oder *IDH2*-Genen über verschiedene Tumorentitäten hinweg unterstreicht die Schlüsselrolle und treibende Funktion dieser Mutationen in Prozessen der Onkogenese. Das frühe Auftreten der *IDH1/2*-Mutationen in der Onkogenese in Verbindung mit ihrem erheblichen Einfluss auf essenzielle enzymatische Prozesse, macht die IDH-Enzyme zu zentralen Proteinen in der Entstehung und dem Wachstum von verschiedenen menschlichen Tumoren [7, 14].

Bei den bisher bekannten, onkogenen *IDH1/2*-Mutationen handelt es sich um Punktmutationen, welche früh in der Onkogenese auftreten und zu Aminosäure-Substitutionen im IDH-Enzym führen. Dabei liegt in der Regel jeweils nur eine Art von *IDH*-Mutation vor, d. h. entweder eine *IDH1*- oder eine *IDH2*-Mutation. Bei *IDH1* sind Mutationen fast ausschließlich an einem bestimmten Rest im enzymatischen Zentrum des Proteins nachzuweisen, dem Arginin-Rest an Position 132 (R132). *IDH2*-Mutationen betreffen bei Gliomen fast immer den analogen Arginin-Rest an Position 172 (R172) [15]. Durch eine Aminosäure-Substitution an den entsprechenden Positionen, verändern sich die enzymatischen Eigenschaften des *IDH1*- bzw. des *IDH2*-Proteins [7, 10].

IDH-Mutationen sind fast ausschließlich heterozygot, d. h. es werden parallel Wildtyp und mutierte Proteine exprimiert. Durch die Heterogenität bilden sich Heterodimere bestehend aus einem Wildtyp-Protein und einem mutierten *IDH*-Enzym. Das dadurch entstandene Heterodimer zeichnet sich durch eine veränderte Enzymaktivität aus („Gain of Function“). Durch diese Gain-of-Function-Aktivität wird von den Heterodimeren bevorzugt die Reduktion von α KG zu 2-Hydroxyglutarat (2-HG) katalysiert (siehe Abbildung 2-1). Dem zugrunde liegt eine veränderte Konformation des Proteinkomplexes, welche zu einer höheren Affinität zu NADPH statt NADP⁺ führt, wodurch die Reduktion des α KG zu 2-HG bevorzugt wird [7, 16, 17].

2-HG ist ein sogenannter Onkometabolit, d. h. ein Stoffwechselprodukt mit onkogenen Eigenschaften. Mutationen in *IDH1/2*-Enzymen führen in betroffenen Zellen zu einer starken Akkumulation von 2-HG. 2-HG zeigt strukturell eine hohe Ähnlichkeit zu α KG, wodurch es bei dessen Akkumulation zur Kompetition mit α KG um nachfolgende Bindungspartner, im speziellen den α KG-abhängigen Dioxygenasen, kommt. Durch die Bindung von 2-HG – statt α KG – werden die Dioxygenasen inhibiert. Diese Fehlregulationen führen zu einer erhöhten Histon- und DNA-Methylierung, Chromatin-Umstrukturierungen, einer Blockierung der zellulären Differenzierung und weiteren transformativen Prozessen. Darüber hinaus kommt es in *IDH1*- bzw. *IDH2*-mutierten Zellen zu einer Unterbrechung der NADPH-Produktion, da die mutierten *IDH1*- bzw. *IDH2*-Enzyme NADPH eher verbrauchen als erzeugen. Dies führt in betroffenen Zellen u. a. zur Dysregulation der Genexpression und DNA-Reparaturprozessen, inflammatorischen Prozessen und der Fehlregulation apoptotischer Prozesse [6, 7, 10].

Zusammenfassend katalysieren mutierte *IDH1/2*-Enzyme die Umsetzung von α KG zu 2-HG. Bei 2-HG handelt es sich um einen Onkometaboliten, dessen Akkumulation u. a. durch DNA-Hypermethylierung die Differenzierung der betroffenen Zellen blockiert und dadurch direkt an der Onkogenese beteiligt ist.

Biologie der Gliome

Gliome stellen mit etwa 80% die häufigsten malignen primären Hirntumore bei Erwachsenen dar [18]. Diffuse Gliome zählen mit einer Inzidenz von sechs pro 100.000 Personen pro Jahr zu den seltenen Erkrankungen, wobei es sich bei rund 70% der Neudiagnosen um aggressive Glioblastome (WHO-Grad 4) handelt [19, 20]. Die Abgrenzung zwischen Glioblastomen und anderen diffusen Gliomen erfolgt gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation

(WHO) aus dem Jahr 2021 über den *IDH*-Mutationsstatus. Im Gegensatz zu Glioblastomen sind Astrozytome und Oligodendroglione durch das Vorliegen einer *IDH*-Mutation charakterisiert. Oligodendroglione weisen zusätzlich eine 1p/19q-Kodeletion auf [21, 22].

Das mediane Erkrankungsalter für Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem diffusen Gliom liegt bei ca. 40 bis 46 Jahren [20, 23, 24]. Bei einem Teil dieser jungen Patientinnen und Patienten im erwerbsfähigen Alter besteht ein Leidensdruck aufgrund tumorbedingter Symptome wie Kopfschmerzen, Krampfanfällen oder neurologischer Ausfallerscheinungen, die die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen können [21, 25-32].

Der *IDH*-Mutationsstatus hat einen erheblichen Einfluss auf die Prognose von Patientinnen und Patienten mit Gliom [21]. Bei Gliomen mit einer vorliegenden *IDH*-Mutation besteht im Vergleich zu jenen mit *IDH*-Wildtyp-Status eine wesentlich günstigere Prognose. Sowohl bei Oligodendroglionen als auch bei Astrozytomen des WHO-Grads 2 oder 3 liegt das mittlere Überleben der Betroffenen laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e. V. (DGHO) bei ca. zehn Jahren. Bei Patientinnen und Patienten mit *IDH*-Wildtyp-Gliomen liegt das mittlere Überleben hingegen unter zwei Jahren, bei einzelnen Glioblastom-Typen sogar nur bei rund 15 Monaten. Eine kurative Therapie ist bei diffusen Gliomen mit WHO-Grad 2 bis 4 generell nicht mehr möglich – weder bei Gliomen mit *IDH*-Wildtyp-Status noch bei *IDH*-mutierten Gliomen [21]. Eine zielgerichtete Therapie zur Behandlung *IDH*-mutierter Gliome steht derzeit nicht zur Verfügung.

Zusammenfassend ist der Mutationsstatus entscheidend für die Klassifikation und die Prognose von Gliomen. *IDH*-Mutationen stellen aufgrund ihrer krankheitsdefinierenden Eigenschaften speziell bei den diffusen Gliomen mit WHO-Grad 2 oder 3 und ihrer Rolle als Treibermutationen in der Onkogenese einen Angriffspunkt für einen neuartigen, zielgerichteten und dringend benötigten Therapieansatz für Patientinnen und Patienten mit dieser unheilbaren Erkrankung dar [33].

Wirkmechanismus Vorasidenib

Vorasidenib (AG-881) ist der erste Vertreter einer neuartigen und innovativen Substanzklasse der dualen Inhibitoren mutierter *IDH1*- und *IDH2*-Enzyme mit nachgewiesener Liquorgängigkeit bei Patientinnen und Patienten mit diffusem Gliom. Das oral verfügbare, niedermolekulare Molekül zeichnet sich durch seine spezifische, zielgerichtete Wirksamkeit aus. Es konnte bereits früh in der präklinischen Entwicklung gezeigt werden, dass Vorasidenib sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die enzymatische Aktivität mutierter *IDH*-Enzyme hochselektiv hemmt [34-36].

Sowohl in verschiedenen Maus-Xenograft-Modellen als auch in menschlichem Tumorgewebe zeigte Vorasidenib eine effektive Inhibierung von mutierten *IDH*-Enzymen wodurch die 2-HG-Konzentration stark reduziert wurde. Im Maus-Modell mit *IDH1*-mutierten Gliomzellen wurde eine >97%ige Reduktion von 2-HG erzielt [35, 36]. Darüber hinaus zeigte die Behandlung mit Vorasidenib in Resektaten von Probanden und Probandinnen mit diffusem Gliom ohne Kontrastmittelaufnahme eine Reduktion der intratumoralen 2-HG-Konzentration von mehr als 90% im Vergleich zu Tumorgewebe von unbehandelten Patientinnen und Patienten. Diese

Verringerung der 2-HG-Konzentration war mit einem Anstieg von DNA-5-Hydroxymethylcytosin, einer Normalisierung von Genexpressionsprofilen, einer verringerten Tumorzellproliferation sowie einer verringerten Immunzellaktivierung verbunden [34].

Ergebnisse zur Antitumoraktivität und zur Verträglichkeit von Vorasidenib am Menschen liegen aus klinischen Studien vor. In einer einarmigen Phase-I-Studie (NCT02481154) wurde unter Vorasidenib bei 22 Probandinnen und Probanden mit einem Gliom ohne Kontrastmittelaufnahme eine objektive Ansprechraten von 18% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 36,8 Monaten erzielt. Dabei wurde in den meisten Fällen (72,7%) eine anhaltende Stabilisierung der Erkrankung erreicht. Viele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren mehrere Jahre unter Therapie. Zudem zeigte eine explorative Auswertung der Tumorvolumina in vielen Fällen eine Verkleinerung des Tumors. Insgesamt wies Vorasidenib in dieser Studie ein günstiges Sicherheitsprofil auf [37]. Das günstige Sicherheitsprofil und die vielversprechenden Ergebnisse zur klinischen Aktivität von Vorasidenib wurden in einer weiteren Phase-I-Studie (NCT03343197) bei 14 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem diffusem Astrozytom oder Oligodendrogiom bestätigt. Die objektive Ansprechraten betrug hier 42,9%. Die Nachbeobachtung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist mittlerweile abgeschlossen.

Die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit von Vorasidenib gegenüber Placebo wurde in der doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie INDIGO bei Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom Grad 2 belegt. Die Ergebnisse der Studie INDIGO belegen, dass für das Tumorvolumen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Vorasidenib vorliegt, da unter der Behandlung mit Vorasidenib eine Stabilisierung bzw. Reduktion des Tumorvolumens beobachtet wurde, während im Placebo-Arm eine deutliche Zunahme des Tumorvolumens zu verzeichnen war. Des Weiteren liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Vorasidenib für das objektive Ansprechen vor (Relatives Risiko [95%-KI]: 4,88 [1,70; 14,03]; $p=0,0009$). Somit kann durch Vorasidenib eine Verbesserung der Krankheitskontrolle erreicht werden. Vorasidenib hat im primären Endpunkt progressionsfreies Überleben nach BIRC eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie gezeigt (medianen Zeit bis zur klinischen Progression noch nicht erreicht vs. 11,37 Monate; Hazard Ratio [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,49]; $p<0,0001$), wobei das Risiko für einen Progress um 65% reduziert wurde. Vorasidenib reduziert zudem die Belastung der Patientinnen und Patienten durch epileptische Anfälle. Obwohl die Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO eine optimierte und jederzeit anpassbare Therapie mit Antiepileptika erhielten, traten im Placebo-Arm über den gesamten Behandlungszeitraum mehr als dreimal so viele epileptische Anfälle auf als unter Vorasidenib (1.541 vs. 5.124). Dabei zeigten Patientinnen und Patienten, welche mit Vorasidenib behandelt wurden, eine um 65% niedrigere Rate an epileptischen Anfällen pro Personenjahr im Vergleich zu Patientinnen und Patienten unter Placebo (4,4 vs. 12,5; Rate Ratio [95%-KI]: 0,35 [0,12; 0,99]; $p=0,0472$). Dieser erhebliche Vorteil zugunsten von Vorasidenib konnte durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt werden, in der nur Patientinnen und Patienten betrachtet wurden, welche überhaupt von epileptischen Anfällen betroffen waren. Für die Rate der epileptischen Anfälle zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vorasidenib mit 18,2 pro

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Personenjahr gegenüber Placebo mit 51,2 pro Personenjahr (Rate Ratio [95%-KI] 0,36 [0,14; 0,89]; p=0,0263). Für die konkret von Anfällen betroffenen Patientinnen und Patienten konnte anhand des Fragebogens FACT-BrS zusätzlich eine deutlich spürbare und statistisch signifikante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität gezeigt werden (Hazard Ratio [95%-KI] 0,33 [0,11; 0,96]; p=0,0332). Des Weiteren verringert Vorasidenib die Wahrscheinlichkeit, eine weitere Intervention zu erhalten, gegenüber Placebo um 75% (Hazard Ratio [95%-KI]: 0,25 [0,16; 0,40]; p<0,0001). Vorasidenib hat ein sehr gut handhabbares Sicherheitsprofil und ist mit einer vergleichsweise geringen Therapieabbruchrate von 4,8% vs. 1,2% unter Placebo verbunden. In der Studie INDIGO wurden überwiegend unerwünschte Ereignisse niedrigen Schweregrades berichtet. Mit Vorasidenib bleibt die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhalten, sowie deren Fähigkeit Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen, da das Tumorwachstum kontrolliert, der Progress und etwaige Folgetherapien hinausgezögert werden.

Zusammenfassend hemmt Vorasidenib selektiv und effektiv mutierte IDH1/2-Enzyme und normalisiert die 2-HG-Konzentration in den betroffenen Zellen. Vorasidenib hat sowohl in präklinischen Untersuchungen als auch in klinischen Studien bei Patientinnen und Patienten mit Gliom signifikante antitumorale Aktivität gezeigt. In der klinischen Phase-III-Studie INDIGO wurden unter Vorasidenib gegenüber Placebo signifikante Vorteile in Bezug auf die epileptischen Anfälle, das Tumorvolumen, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur nächsten Intervention erzielt. Mit Vorasidenib kann die Lebensqualität erhalten bleiben, da das Tumorwachstum kontrolliert und der Progress sowie etwaige Folgetherapien herausgezögert werden können. Damit steht mit Vorasidenib eine innovative, zielgerichtete und hoch-effektive Therapieoption mit nachgewiesener Liquorgängigkeit zur Behandlung von diffusen Gliomen WHO-Grad 2 mit IDH1/2-Mutation zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Voranigo® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittel-anreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendroliomen 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).	ja	17.09.2025	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet sind der Zusammenfassung der Merkmale der Fachinformation [1], die Angaben zum Zulassungsdatum und dem Orphan-Drug-Status dem Zulassungsdokument [2] entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung der allgemeinen Angaben zum Arzneimittel Vorasidenib wurden relevante Quellen, Fachinformationen und Leitlinien per Freihandsuche identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Vorasidenib: Voranigo® Filmtabletten, Stand: September 2025.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.09.2025 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Voranigo - Vorasidenib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2025. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1912.htm>. [Zugriff am: 22.09.2025]
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report - Voranigo (vorasidenib) -Treatment of glioma - EU/3/22/2737. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/voranigo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 01.10.2025]

4. Food and Drug Administration (FDA). Search Orphan Drug Designations and Approvals. Vorasidenib. 2018. Verfügbar unter: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=649318>. [Zugriff am: 04.09.2025]
5. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves vorasidenib for Grade 2 astrocytoma or oligodendrolioma with a susceptible IDH1 or IDH2 mutation. 2024. Verfügbar unter: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-vorasidenib-grade-2-astrocytoma-or-oligodendrolioma-susceptible-idh1-or-idh2-mutation?utm_medium=email&utm_source=govdelivery. [Zugriff am: 17.09.2025]
6. Golub D, Iyengar N, Dogra S, Wong T, Bready D, Tang K, et al. Mutant Isocitrate Dehydrogenase Inhibitors as Targeted Cancer Therapeutics. *Front Oncol.* 2019;9:417.
7. Pirozzi CJ, Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(10):645-61.
8. Xu X, Zhao J, Xu Z, Peng B, Huang Q, Arnold E, et al. Structures of human cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase reveal a novel self-regulatory mechanism of activity. *J Biol Chem.* 2004;279(32):33946-57.
9. Zhao S, Lin Y, Xu W, Jiang W, Zha Z, Wang P, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1alpha. *Science.* 2009;324(5924):261-5.
10. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer. *Cancer Cell.* 2018;34(2):186-95.
11. Donker ML, Ossenkoppele GJ. Evaluating ivosidenib for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(18):2205-13.
12. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008;321(5897):1807-12.
13. Molenaar RJ, Maciejewski JP, Wilmink JW, van Noorden CJF. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *Oncogene.* 2018;37(15):1949-60.
14. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendroliomas. *Am J Pathol.* 2009;174(4):1149-53.
15. Krell D, Mulholland P, Frampton AE, Krell J, Stebbing J, Bardella C. IDH mutations in tumorigenesis and their potential role as novel therapeutic targets. *Future Oncol.* 2013;9(12):1923-35.
16. Mazor T, Chesnelong C, Pankov A, Jalbert LE, Hong C, Hayes J, et al. Clonal expansion and epigenetic reprogramming following deletion or amplification of mutant IDH1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(40):10743-8.
17. Ward PS, Lu C, Cross JR, Abdel-Wahab O, Levine RL, Schwartz GK, et al. The potential for isocitrate dehydrogenase mutations to produce 2-hydroxyglutarate depends on allele specificity and subcellular compartmentalization. *J Biol Chem.* 2013;288(6):3804-15.
18. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15017.
19. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-86.

20. Servier Deutschland GmbH. Epidemiologie niedrig-gradiger Gliome in Deutschland: Inzidenz und Prävalenz von Gliomen WHO Grad II und III in Deutschland. 2024.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Gliome im Erwachsenenalter (Stand: August 2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@_guideline/html/index.html. [Zugriff am: 03.09.2025]
22. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
23. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 5):v1-v95.
24. Miller JJ, Gonzalez Castro LN, McBrayer S, Weller M, Cloughesy T, Portnow J, et al. Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant gliomas: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on diagnosis, management, and future directions. *Neuro-Oncology.* 2022;25(1):4-25.
25. Weller M, Westphal M, Zips D, Wick W. Gliome des Erwachsenenalters. In: Schmoll H-J, (Hrsg.). *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. S. 1-12.
26. IJzerman-Korevaar M, Snijders TJ, de Graeff A, Teunissen S, de Vos FYF. Prevalence of symptoms in glioma patients throughout the disease trajectory: a systematic review. *J Neurooncol.* 2018;140(3):485-96.
27. Gabel N, Altshuler DB, Brezzell A, Briceño EM, Boileau NR, Miklja Z, et al. Health Related Quality of Life in Adult Low and High-Grade Glioma Patients Using the National Institutes of Health Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) and Neuro-QOL Assessments. *Front Neurol.* 2019;10:212.
28. Boele FW, Klein M, Reijneveld JC, Verdonck-de Leeuw IM, Heimans JJ. Symptom management and quality of life in glioma patients. *CNS Oncol.* 2014;3(1):37-47.
29. Peeters MCM, Dirven L, Koekkoek JAF, Gortmaker EG, Fritz L, Vos MJ, et al. Prediagnostic symptoms and signs of adult glioma: the patients' view. *J Neurooncol.* 2020;146(2):293-301.
30. Byun YH, Park CK. Classification and Diagnosis of Adult Glioma: A Scoping Review. *Brain Neurorehabil.* 2022;15(3):e23.
31. Coomans MB, Dirven L, Aaronson NK, Baumert BG, Van Den Bent M, Bottomley A, et al. Symptom clusters in newly diagnosed glioma patients: which symptom clusters are independently associated with functioning and global health status? *Neuro Oncol.* 2019;21(11):1447-57.
32. Mesfin F, Karsonovich T, Al-Dhahir M. Gliomas. [Updated August 12, 2024]. 2024. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441874/>. [Zugriff am: 17.09.2025]
33. van den Bent MJ, Smits M, Kros JM, Chang SM. Diffuse Infiltrating Oligodendrogloma and Astrocytoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2394-401.
34. Mellinghoff IK, Lu M, Wen PY, Taylor JW, Maher EA, Arrillaga-Romany I, et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial. *Nat Med.* 2023;29(3):615-22.
35. Kunteatis Z, Artin E, Nicolay B, Straley K, Padyana AK, Jin L, et al. Vorasidenib (AG-881): A First-in-Class, Brain-Penetrant Dual Inhibitor of Mutant IDH1 and 2 for Treatment of Glioma. *ACS Med Chem Lett.* 2020;11(2):101-7.

36. Nicolay B, Narayanaswamy R, Amatangelo MD, Aguado E, Nagaraja R, Murtie J, et al. EXTH-34. Combined use of the pan-idh mutant inhibitor AG-881 with radiation therapy shows added benefit in an orthotopic IDH1 mutant glioma model in vivo. *Neuro-Oncology*. 2017;19(suppl_6):vi79-vi.
37. Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, Burris 3rd HA, Maher EA, Janku F, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. *Clin Cancer Res*. 2021;27(16):4491-9.