

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vorasidenib (Voranigo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 3 A

Patienten ab 12 Jahren mit IDH1- oder IDH2-mutiertem Grad 2 Astrozytom oder Oligodendroglom, nach nur chirurgischer Intervention und ohne unmittelbaren Bedarf für Strahlen-/Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapienkosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	84
3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Hauptsymptome bei Patientinnen und Patienten mit Gliom.....	17
Tabelle 3-2: Initiale Diagnostik bei Verdacht auf Gliom.....	18
Tabelle 3-3: RANO-Kriterien für niedrig-gradige Gliome	20
Tabelle 3-4: Einteilung der diffusen Gliome vom adulten Typ gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021	21
Tabelle 3-5: Biologische Funktion und diagnostische Rolle molekulare Marker für die Klassifikation der häufigsten diffusen Gliome im Erwachsenenalter	21
Tabelle 3-6: Chemotherapieprotokolle in der postoperativen Behandlung <i>IDH</i> -mutierter Gliome.....	27
Tabelle 3-7: Herangezogene Tumortypen gemäß morphologischen Schlüsselnummern nach ICD-0-3 für die Datenbankabfrage	35
Tabelle 3-8: Übersicht über wichtige epidemiologische Kennzahlen der Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2 für die Diagnosejahre 2009 bis 2021 in Deutschland	36
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-10: Publikationen zur <i>IDH</i> -Mutationsrate bei Patientinnen und Patienten mit Astrozytom oder Oligodendroglom WHO-Grad 2 in den Diagnosejahren 2009 bis 2020.....	41
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation von Vorasidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet	45
Tabelle 3-12: Prognose der Entwicklung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren	46
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	47
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-20: Jahrestherapienkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionsstufen	70

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für Voranigo® und Maßnahmen bei Nebenwirkungen	70
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	78
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	79
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	82
Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Integrierte histologische und molekulare Klassifikation diffuser Gliome vom adulten Typ mit WHO-Grad 2 bis 4.....	23
Abbildung 3-2: Algorithmus für die Therapie von IDH-mutierten Gliomen mit WHO-Grad 2 bis 4	25
Abbildung 3-3: Verteilung maligner Hirntumore gemäß ICD-10-GM nach Tumortypen	34
Abbildung 3-4: Anzahl der Neuerkrankungen und Inzidenzrate für Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2 für die Diagnosejahre 2009 bis 2021 in Deutschland	37
Abbildung 3-5: Durchschnittliche jährliche altersspezifische Neuerkrankungen an Astrozytomen und Oligodendroglomen WHO-Grad 2 in den Jahren 2009 bis 2021 in Deutschland nach Geschlecht.....	38
Abbildung 3-6: Übersicht zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-HG	2-Hydroxyglutarat
+7/-10	Chromosomaler Gewinn auf Chromosom 7 kombiniert mit komplettem Verlust von Chromosom 10
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATRX	Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome, X-linked
AUC	Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (Area Under the Curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCRP	Brustkrebs-Resistenzprotein
BIRC	Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (Blinded Independent Review Committee)
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CDKN2A/B	Zyklinabhängige Kinaseinhibitoren 2A und 2B
CIC	Capicua
CIMP	CpG Insel-Methylierungsphänotyp (CpG Island Methylator Phenotype)
Cmax	Maximale Plasmakonzentration
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CT	Computertomografie
CT.gov	Clinical Trials.gov
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalografie
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-BrS	Subskala zu spezifische Aspekten primärer Hirntumore des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FUBP1	Far Upstream Binding Protein 1
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-O-3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IGRT	Bildgeführte Strahlentherapie (Image-guided Radiotherapy)
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IU	International Unit
IVD	In-vitro-Diagnostikum
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status Scale)
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomografie
NANO	Neurological Assessment in Neuro-Oncology
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial

Abkürzung	Bedeutung
p14ARF	Proteinvariante von CDKN2A, die durch eine alternative Transkriptionsstartstelle im CDKN2A-Genlokus entsteht
p15INK4b	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor B, CDKN2B
p16INK4a	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A, CDKN2A
p53	Tumorsuppressor 53
PCV	Procarbazin, Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (Lomustin), Vincristin
PET	Positronenemissionstomografie
p. o.	Per oral
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTEN	Phosphatase and Tensin Homologue deleted on Chromosome 10
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
Rb1	Retinoblastom-Protein
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMART	Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy
TERT	Telomerase-Reverse-Transkriptase
TERTp	Telomerase-Reverse-Transkriptase-Promoter
ULN	Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
W&W	Watch-and-Wait
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Vorasidenib (Voranigo[®]) als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogiomen 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 Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, die in der Verordnung EG Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) hinterlegt sind, werden erfüllt. Der Orphan Drug-Status wurde am 25.07.2025 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) bestätigt [2]. Hierdurch ist Vorasidenib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen [3], was zur Folge hat, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht erforderlich ist. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen (einschließlich Umsatzsteuer) innerhalb von zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht überschreitet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für das Anwendungsgebiet „Patienten nach mindestens einer Operation mit residualem oder rezidiviertem Oligodendrogiom oder Astrozytom und IDH1- oder IDH2-Mutation (Grad-2 nach Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation [WHO], WHO-Grad 2), ohne vorherige Chemo- und/oder Radiotherapie“ hat am 12.05.2022 stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-047). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 28.06.2022 niedergelegt [4]. Aufgrund von Anpassungen hinsichtlich des Anwendungsgebiets im Laufe des Zulassungsverfahrens fand am 22.10.2024 ein weiteres Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2022-B-047). Für das konkretisierte Anwendungsgebiet „Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und einem Gewicht von > 40 kg mit rezidivierenden oder residualen, überwiegend nicht kontrastmittelreichernden Astrozytomen oder Oligodendrogiomen Grad 2 mit einer IDH1 R132- oder IDH2 R172-Mutation, die nur einen chirurgischen Eingriff hatten und nicht unmittelbar eine Strahlen- oder Chemotherapie benötigen“ bestimmte der G-BA die zVT für Vorasidenib als Monotherapie wie folgt:

„Beobachtendes Abwarten“

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 11.11.2024 niedergelegt [5]. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs hinsichtlich der 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. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen (vgl. Verfahrensordnung 5. Kapitel § 12 Nummer 1 Satz 2). Servier legt in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers dennoch vollständige Nachweise zur Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib vor. 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Abschnitt 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation von Vorasidenib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. 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]
3. 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]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-047 vom 28. Juni 2022. 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-191 vom 22. Oktober 2024. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Hintergrund Gliome

Gliome sind Tumore des neuroepithelialen Gewebes. Charakteristisch für die heterogene Gruppe der Gliome ist die morphologische Ähnlichkeit des Tumorgewebes zu Gliazellen. Aufgrund ihres Ursprungs im zentralen Nervensystem (ZNS) zählen Gliome zu den primären Hirntumoren und unterscheiden sich so von sekundären Hirntumoren, die sich aus Hirnmetastasen oder malignen Lymphomen entwickeln [1, 2]. Primäre Hirntumoren lassen sich nach ihrem Wachstumsmuster in diffus in das umliegende Hirngewebe infiltrierende Gliome (kurz: diffuse Gliome) und sich vom übrigen Gewebe gut abgrenzende Gliome (kurz: umschrieben wachsende Gliome) unterscheiden [3]. Zu den diffusen Gliomen zählen Astrozytome, Oligodendroliome und Glioblastome. Innerhalb und zwischen diesen Subtypen erfolgt eine weitere Unterteilung nach Malignitätsgrad (siehe Unterabschnitt Klassifikation). Die zunehmende Ausdehnung des Tumors im begrenzten Raum des Gehirnschädel führt unabhängig von der Aggressivität des Glioms zwangsläufig zu einer Kompression oder Schädigung benachbarter Hirnstrukturen und neurologischen Defiziten [4, 5].

Gliome machen rund 30% aller primären Hirntumore aus. Unter den bösartigen primären Hirntumoren stellen Gliome mit etwa 80% die häufigste Form bei Erwachsenen dar [2]. Dennoch zählen Gliome insgesamt zu den seltenen Erkrankungen. Weltweit erkranken jährlich schätzungsweise sechs von 100.000 Personen an einem Gliom [6]. Rund 70% der neu diagnostizierten Gliome gehören zum Subtyp der hochmalignen Glioblastome, welche im vorliegenden Anwendungsbereich, aufgrund des Fehlens einer Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Mutation, keine Rolle spielen und daher im Folgenden nicht näher beschrieben werden. Astrozytome und Oligodendroliome, charakterisiert durch das Vorliegen einer IDH-Mutation, gehen, speziell bei den niedrig-gradigen Subtypen, mit einer günstigeren Prognose einher, treten aber deutlich seltener auf als das Glioblastom (siehe Abschnitt 3.2.3). Für das vorliegende Anwendungsbereich sind lediglich IDH-mutierte Astrozytome und Oligodendroliome vom WHO-Grad 2 relevant [1, 6-8]. Da die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsbereich zahlenmäßig eine untergeordnete Rolle spielt (siehe Abschnitt 3.2.3), wird der Fokus im vorliegenden Dossier auf die Erwachsenen gelegt.

Pathogenese und Risikofaktoren

Der zelluläre Ursprung von Gliomen ist nicht abschließend geklärt. Mittlerweile wird jedoch davon ausgegangen, dass sich Gliome nicht aus ausdifferenzierten Gliazellen, sondern vielmehr aus glialen Stammzellen oder Vorläuferzellen des Gehirns entwickeln. Dabei führen Alterationen auf molekularer Ebene zur Re-Programmierung des Epigenoms bzw. des Transkriptoms, welche Veränderungen des zellulären Metabolismus nach sich ziehen und so die Tumorentstehung fördern [1-3].

Eine entscheidende Rolle in der Entstehung niedrig-gradiger Astrozytome und Oligodendroglome kommt Mutationen in Genen zu, die Isoformen der IDH-Enzyme kodieren. Mutationen in *IDH*-Genen gelten als Treibermutationen und treten früh in der Gliomgenese auf. Durch die Mutation wird die Aktivität der IDH-Enzyme verändert, was folglich zur Entstehung des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG) führt (siehe Modul 2) [9, 10]. Durch Akkumulation von 2-HG in supraphysiologischen Konzentrationen wird die normale Differenzierung der Zelle blockiert. Dem zugrunde liegen verschiedene epigenetische Mechanismen, die auf einer kompetitiven Hemmung α -Ketoglutarat-abhängiger Dioxygenasen durch 2-HG beruhen und zu Desoxyribonukleinsäure (DNA)- bzw. Histon-Hypermethylierung und genomicscher Instabilität führen [1, 11]. Diese Veränderungen werden auch als Hypermethylierungsphänotyp, kurz CIMP (CpG Insel-Methylierungsphänotyp) bezeichnet [3]. Die Hemmung der normalen zellulären Differenzierung führt zur pathologischen Selbsterneuerung von Vorläuferzellen und letztlich zu deren malignen Transformation. Darüber hinaus stehen *IDH*-Mutationen und erhöhte Konzentrationen von 2-HG im Zusammenhang mit Veränderungen des Tumormikromilieus und der tumorspezifischen Immunantwort [1, 11].

Neben der IDH-Treibermutation sind weitere genetische Alterationen an der Onkogenese der Gliome beteiligt: Es wurden unter anderem Veränderungen des Tumorsuppressor-Gens *TP53*, des *ATRX*-Gens, Promotermutationen des *TERT*-Gens (*TERTp*), Kodeletionen der Chromosomenarme 1p und 19q sowie zahlreiche weitere genetische Einflussfaktoren in Gliomen beschrieben (siehe auch Tabelle 3-5) [1, 2, 12]. Eine genetische Prädisposition kann somit ein relevanter Risikofaktor für die Entstehung von Gliomen sein. Eindeutige Risikovarianten wurden in familiären Clustern jedoch nicht identifiziert, was für polygene Krankheitsursachen spricht. Lediglich bei seltenen definierten hereditären Tumorsyndromen (Neurofibromatose Typ I und II, Li-Fraumeni-Syndrom, Turcot-Syndrom) wurde ein klinisch relevanter Zusammenhang mit der Gliomgenese nachgewiesen. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle ist die Ätiologie der Tumorentstehung unklar [1, 3, 6].

Neben genetischen Faktoren gilt die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung im Rahmen einer therapeutischen Behandlung als einziger weiterer gesicherter Risikofaktor für die Erkrankung. Insbesondere eine Strahlentherapie in der Kindheit erhöht das Risiko an einem Gliom zu erkranken [1, 2].

Klinisches Bild

Symptomatisch machen sich Gliome aufgrund der intrakraniellen Raumforderung durch neu auftretende bzw. zunehmende Beschwerden bemerkbar, die auf die Druckerhöhung im

Hirnschädel bzw. die Kompression und Schädigung angrenzender Hirnareale zurückzuführen sind [4, 5]. Art und Ausprägung der tumorbedingten Symptome hängen dabei von der Lokalisation, der Tumorgröße sowie der Wachstumsdynamik des Tumors ab. Erste Anzeichen sind häufig unspezifische Symptome wie Müdigkeit oder Leistungsminderung. Zu den typischen Symptomen zählen Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen oder Übelkeit, epileptische Anfälle und fokale neurologische Defizite. Diese legen den Verdacht auf ein Gliom nahe. Eine Übersicht der charakteristischen Hauptsymptome ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Des Weiteren sind bei Patientinnen und Patienten mit Gliom vielfach psychische Veränderungen, Wesensänderungen sowie kognitive Beeinträchtigungen zu beobachten. Solche unspezifischen Symptome werden möglicherweise jedoch erst im Rückblick als tumorbedingt wahrgenommen. Insgesamt kann die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten durch die hohe Symptomlast stark beeinträchtigt sein [1, 3, 13-19].

Tabelle 3-1: Hauptsymptome bei Patientinnen und Patienten mit Gliom

Hirndruckzeichen	Epileptische Anfälle	Fokale neurologische Defizite
Kopfschmerzen	Einfache oder komplexe fokale epileptische Anfälle	Schwindel
Übelkeit	Generalisierte epileptische Anfälle	Lähmungserscheinungen
Erbrechen		Schluckstörungen
Bewusstseinstrübung		Sehstörungen
		Sprachstörungen
		Schwerhörigkeit
		Taubheitsgefühl
		Sensibilitätsstörungen

Quellen: [1, 3, 13, 17-20]

Die Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose hängt von der Aggressivität des Tumors ab. Während hochmaligne Gliome meist innerhalb weniger Monate Beschwerden verursachen, sind niedrig-gradige Tumore oft lange Zeit unauffällig [1]. Zum Zeitpunkt der Diagnose werden häufig epileptische Anfälle, kognitive Beeinträchtigungen, Kopfschmerzen, Schwindel und/oder motorische Ausfallserscheinungen berichtet [13, 20]. Niedrig-gradige Tumore machen sich in vielen Fällen durch das erstmalige Auftreten epileptischer Anfälle bemerkbar [17, 21]. Im weiteren Krankheitsverlauf treten neben den tumorbedingten Symptomen auch therapiebedingte Symptome wie gastrointestinale Beschwerden, Appetitlosigkeit oder Haarausfall auf [13]. Selbst bei stabiler Erkrankung werden Patientinnen und Patienten von Symptomen wie Fatigue, Gedächtnisproblemen oder Konzentrationsschwierigkeiten beeinträchtigt [22, 23].

Diagnostik

Erstdiagnose

Screeningmethoden zur Früherkennung von Gliomen spielen – mit Ausnahme der seltenen hereditären genetischen Tumorsyndrome – keine wesentliche Rolle. Die Diagnostik zielt darauf ab, eine klinische Verdachtsdiagnose zu bestätigen. Hierbei kommen zunächst bildgebende Verfahren zum Einsatz. Abgesichert wird die Diagnose durch die histologische und molekularpathologische Untersuchung von Gewebematerial, das operativ entnommen wird. Der operative Eingriff erfolgt dabei in der Regel nicht nur zu diagnostischen Zwecken, sondern auch mit therapeutischer Absicht. Eine Entnahme von Biopsien ohne therapeutische Intention wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt, beispielsweise bei ausgedehnten Tumoren oder Lokalisation in funktionell relevanten Hirnarealen. Weitere Untersuchungen dienen der Differenzialdiagnostik, der Therapieplanung und als Ausgangspunkt für die Verlaufskontrolle. Eine Übersicht der initialen Diagnostik bei Verdacht auf ein Gliom ist in Tabelle 3-2 dargestellt [1, 3].

Tabelle 3-2: Initiale Diagnostik bei Verdacht auf Gliom

Untersuchung	Empfehlung
CT	Häufig die erste verfügbare Bildgebung bei klinischer Symptomatik; Methode der Wahl bei Kontraindikationen für MRT
MRT ohne und mit Kontrastmittel	Bildgebende Methode der ersten Wahl, auch bei Verdacht auf Gliom im CT; mindestens erforderlich sind <ul style="list-style-type: none"> • T1 nativ und nach Kontrastmittel • T2-FLAIR • Schichtdicke von max. 3 bis 5 mm • mehrere Schichtebenen • Diffusionswichtung, Perfusionswichtung und multiparametrische Ansätze
Operation/Biopsie	Ergänzt durch immunhistochemische und molekularpathologische Untersuchungen; die Operation ist gleichzeitig und in erster Linie eine therapeutische Maßnahme
Histologie und molekularpathologische Diagnostik	Zur Diagnosesicherung und integrierten histomolekularen Klassifikation und Gradierung entsprechend 5. Auflage der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS (2021)
Aminosäuren-PET	Gelegentlich indiziert zur Bestimmung des Biopsie-Ortes (Hotspot) oder zur Therapieplanung vor Resektion oder Strahlentherapie, sowie zur Differenzierung Progression/ Pseudoprogression
Staging	Staginguntersuchung mit der Frage nach Tumormanifestationen des Glioms außerhalb des ZNS gehört nicht zur Standardabklärung

Untersuchung	Empfehlung
Liquor-Diagnostik	Ggf. zur differenzialdiagnostischen Abklärung
EEG	Abklärung einer symptomatischen Epilepsie; Ermittlung der Ursachen für Bewusstseinsveränderungen
Klinisch-internistische/ neurologische Untersuchung	Neurologische Untersuchung z. B. anhand der NANO-Skala; zur differenzialdiagnostischen Abklärung, zur Beurteilung der Operationsfähigkeit, als Ausgangsbefund zur Verlaufskontrolle; zur Festlegung des Karnofsky Performance Status
Neuropsychologische Untersuchung	Prüfung und Beurteilung kognitiver Funktionsbereiche (höhere visuelle Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung v. a. Kurzzeitgedächtnis, Sprachverständnis und -produktion, Informationsverarbeitung, Zahlenverarbeitung, Exekutivfunktionen etc.); dient auch als Ausgangsbefund für Verlaufskontrollen
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle: Modifiziert nach [1, 3, 24]	

Verlaufskontrolle

Als wichtigstes Instrument zur Verlaufskontrolle und zur Beurteilung von Therapieeffekten dienen die Kriterien des Ansprechverhaltens in der Neuroonkologie der RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) Working Group. Dazu werden in der Regel alle drei bis sechs Monate Magnetresonanztomografie (MRT)-Untersuchungen durchgeführt. Neben der MRT-Bildgebung fließen der Kortikosteroid-Bedarf und der klinisch-neurologische Status in die Bewertung mit ein [1, 24]. Die RANO-Kriterien für niedrig-gradige Gliome sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: RANO-Kriterien für niedrig-gradige Gliome

Kriterium	Komplette Remission	Partielle Remission	Geringes Ansprechen	Stabile Erkrankung	Progress
MRT (T2-FLAIR)	Nicht nachweisbar	$\geq 50\% \downarrow$	25-50% \downarrow	$<25\% \downarrow - <25\% \uparrow$	$\geq 25\% \uparrow$
Neue Läsionen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nachweisbar
Kortikosteroide	Keine	Stabil oder \downarrow	Stabil oder \downarrow	Stabil oder \downarrow	Nicht zutreffend
Klinischer Status	Stabil oder \uparrow	Stabil oder \uparrow	Stabil oder \uparrow	Stabil oder \uparrow	Verschlechterung
Erforderlich für Ansprechen	Alle Kriterien	Alle Kriterien	Alle Kriterien	Alle Kriterien	Mind. ein Kriterium

Die RANO-Kriterien wurden 2023 aktualisiert auf die Version RANO 2.0 [25]. Zusätzlich zu den bereits vorhandenen Kriterien wurden die Schwellenwerte für volumetrische MRT-Messung ergänzt. Des Weiteren fließen die Änderungen bezüglich einer Kontrastmittelanreicherung sowie der Progress von nicht messbarer Erkrankung und Nicht-Zielläsionen mit ein. Eine Unterscheidung nach niedrig-gradigen und höher-gradigen Gliomen wird nicht mehr vorgenommen.

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nach [1]

Klassifikation der Gliome

Die Klassifikation von Gliomen erfolgt gemäß der 5. Auflage der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS aus dem Jahr 2021 [8, 26]. Um zu einer integrierten Diagnose zu gelangen, werden sowohl histologische als auch molekulargenetische Parameter und Marker bestimmt und berücksichtigt. Die integrierte Diagnose ist im klinischen Alltag für die Prognoseeinschätzung und die Therapieplanung von essenzieller Bedeutung [1].

Diffuse Gliome, die das umliegende gesunde Hirngewebe infiltrieren, sind histologisch von umschrieben wachsenden Tumoren abzugrenzen. Umschrieben wachsende Tumoren werden meist als WHO-Grad 1 klassifiziert. Diese treten hauptsächlich im pädiatrischen Alter auf und sind die einzigen Gliome, welche kurativ behandelt werden können. Aufgrund der fehlenden IDH-Mutation spielen sie im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Rolle. Bei den diffusen Gliomen vom adulten Typ werden primär drei Tumortypen unterschieden und in die WHO-Grade 2 bis 4 eingeteilt (Tabelle 3-4).

Anmerkung: Diffuse Gliome vom pädiatrischen Typ sind diffusen Gliomen vom adulten Typ histologisch ähnlich, treten aber sehr selten auf [8, 26]. Für das vorliegende Dossier sind diffuse Gliome vom pädiatrischen Typ mit ihrer Vielzahl an verschiedenen Tumortypen nicht relevant, da sie keine IDH-Mutationen aufweisen.

Tabelle 3-4: Einteilung der diffusen Gliome vom adulten Typ gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021

Diagnose	WHO-Grad
Astrozytom, <i>IDH</i> -mutiert	2, 3 oder 4
Oligodendroliom, <i>IDH</i> -mutiert und 1p/19q-kodeletiert	2 oder 3
Glioblastom, <i>IDH</i> -Wildtyp	4

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [8, 26]

Entscheidend für die Klassifikation diffuser Tumore ist deren molekulargenetische Signatur. Der in früheren Klassifikationen benannte und mikroskopisch bestimmte zelluläre Phänotyp, der sich aus der morphologischen Ähnlichkeit zu Gliazellen (astrozytär oder oligodendrozytär) ergibt, spielt für die Einteilung nach WHO 2021 keine wesentliche Rolle. Eine Übersicht über die für die Klassifikation diffuser Gliome vom adulten Typ relevanten molekularen Marker bietet Tabelle 3-5. Liegen keine Ergebnisse aus molekularpathologischen Untersuchungen vor, kann lediglich eine histomorphologische Charakterisierung erfolgen. In solchen Fällen ist eine integrierte Diagnose nach WHO-Klassifikation nicht möglich und der Zusatz „NOS“ („not otherwise specified“) zu vergeben [1, 3, 8, 26].

Tabelle 3-5: Biologische Funktion und diagnostische Rolle molekulare Marker für die Klassifikation der häufigsten diffusen Gliome im Erwachsenenalter

Molekulare Marker	Biologische Funktion der Veränderung	Diagnostische Rolle
<i>IDH1</i> -R132- oder <i>IDH2</i> -R172-Mutation	Generierung des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat, erhöhte DNA-Methylierung (CpG Insel-Methylierungsphänotyp, CIMP)	Diagnostischer Marker für <i>IDH</i> -mutierte Gliome Ausschluss von Glioblastom
1p/19q-Kodeletion	Vermutlich biallelische Inaktivierung mutmaßlicher Tumorsuppressorgene auf 1p (z. B. <i>FUBP1</i>) und 19q (z. B. <i>CIC</i>)	In <i>IDH</i> -mutierten Gliomen diagnostisch für Oligodendroliome, <i>IDH</i> -mutiert und 1p/19q-kodeletiert
ATRX-Mutation/Verlust der nukleären ATRX-Expression	Proliferation, Förderung der zellulären Langlebigkeit durch alternative Verlängerung von Telomeren	In <i>IDH</i> -mutierten Gliomen diagnostisch für <i>IDH</i> -mutierte Astrozytome
MGMT-Promotermethylierung	Verminderte DNA-Reparatur	Prädiktiver Marker für das Ansprechen auf alkylierende Chemotherapie, insbesondere beim Glioblastom, <i>IDH</i> -Wildtyp
CDKN2A/B homozygote Deletion	Inaktiviert Rb1- und p53-Signalwege durch biallelische Deletion der Gene für p16INK4a, p14ARF und p15INK4b	Diagnostischer Marker für WHO-Grad 4 bei <i>IDH</i> -mutierten Astrozytomen
EGFR-Amplifikation	Proliferation, Invasion, Resistenz gegen Apoptose-Induktion durch aberrante Aktivierung des Rezeptortyrosinkinase-Signalwegs	Diagnostischer Marker für ein Glioblastom, <i>IDH</i> -Wildtyp

Molekulare Marker	Biologische Funktion der Veränderung	Diagnostische Rolle
TERT-Promotermutation	Erhöhung der TERT-Expression, Stabilisierung von Telomeren, Verhinderung der Seneszenz und Förderung der Proliferation	Diagnostischer Marker für ein Glioblastom, <i>IDH</i> -Wildtyp
+7/-10-Genotyp	Aktivierung/erhöhte Expression von tumorfördernden Genen auf Chromosom 7 und Inaktivierung/verminderte Expression von tumorsupprimierenden Genen auf Chromosom 10 (z. B. PTEN)	Diagnostischer Marker für ein Glioblastom, <i>IDH</i> -Wildtyp
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Modifiziert nach [24]		

Der bedeutendste Marker für die molekulare Charakterisierung diffuser Gliome ist eine Mutation im *IDH1*- oder *IDH2*-Gen. *IDH*-Mutationen sind krankheitsdefinierend und entscheidend für die Klassifikation von Gliomen gemäß den WHO-Kriterien aus dem Jahr 2021. So sind Astrozytome und Oligodendroglome durch das Vorliegen einer *IDH*-Mutation definiert. Diffuse Gliome ohne *IDH*-Mutation („*IDH*-Wildtyp“) werden als Glioblastome (WHO-Grad 4) klassifiziert. Sie fallen nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet. Oligodendroglome grenzen sich von den Astrozytomen durch eine Kodeletion der Chromosomenarme 1p und 19q ab. Weitere molekulare Marker dienen unter anderem der Unterscheidung von Astrozytomen mit WHO-Grad 4 von niedrig-gradigen Gliomen [1, 8, 26].

Die WHO-Gradierung der *IDH*-mutierten Subtypen erfolgt primär anhand histologischer Merkmale [3, 8, 24]. Dabei werden unter anderem die Zell- und Kernpolymorphie, die Zelldichte, die Mitoserate, pathologische Gefäßproliferate und das Vorliegen von Tumorgewebsnekrosen berücksichtigt [24, 26]. Zur Abgrenzung von Tumoren mit WHO-Grad 4 von geringer-gradigen Tumoren können zusätzlich molekulare Marker herangezogen werden (siehe Tabelle 3-5). Darüber hinaus weisen Gliome mit WHO-Grad 2 im Gegensatz zu den höher-gradigen Tumoren in der MRT überwiegend keine Kontrastmittelaufnahme auf (engl. „non-enhancing“). Eine Kontrastmittelaufnahme kann bei diffusen Gliomen mit WHO-Grad 2 nur in rund 20 bis 50% der Fälle beobachtet werden [1, 24, 27, 28].

Eine zusammenfassende Übersicht über die Klassifikation diffuser Gliome vom adulten Typ mit WHO-Grad 2 bis 4 bietet Abbildung 3-1 [1, 26].

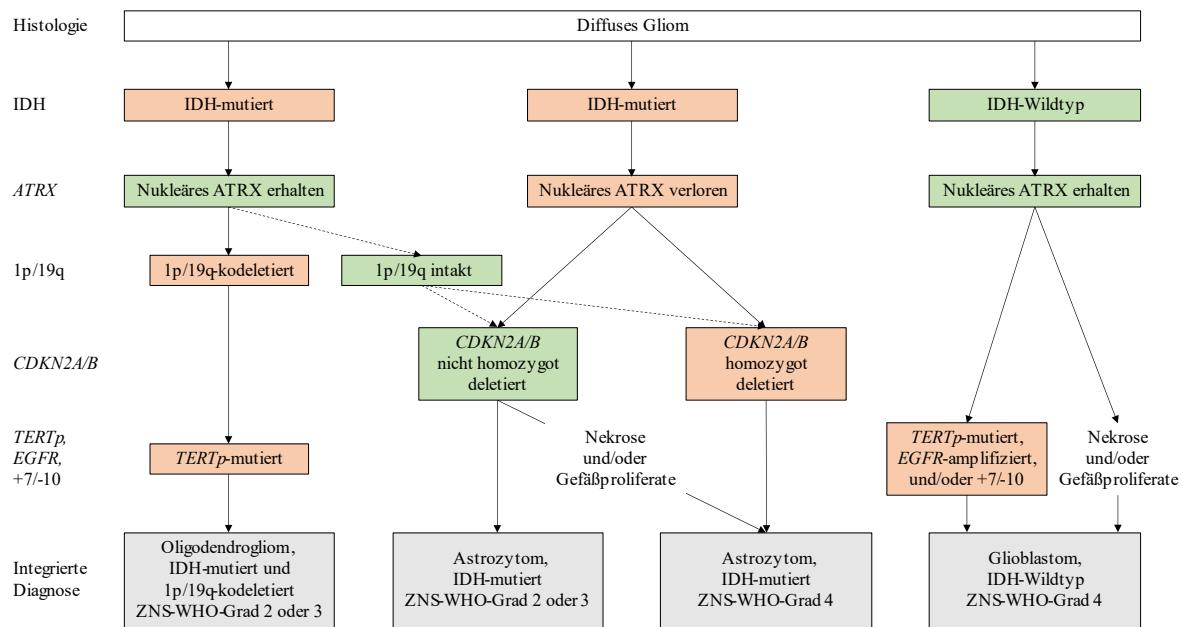


Abbildung 3-1: Integrierte histologische und molekulare Klassifikation diffuser Gliome vom adulten Typ mit WHO-Grad 2 bis 4

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Modifiziert nach [1, 26]

Prognose

Die Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit diffusem Gliom hängt wesentlich vom *IDH*-Mutationsstatus ab. Glioblastome, charakterisiert durch das Fehlen einer *IDH*-Mutation, sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Sie treten meist im höheren Lebensalter auf. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt hier bei 65 Jahren [29]. Die mediane Lebenserwartung der Betroffenen beträgt nur wenige Monate.

IDH-mutierte diffuse Gliome gehen im Vergleich zu Glioblastomen zwar mit einer deutlich besseren Prognose einher, allerdings erfolgt die Diagnose typischerweise bei deutlich jüngeren Patienten mit einem medianen Alter von ca. 40 bis 46 Jahren [29-31]. Das mittlere Überleben von Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten *IDH*-mutierten Astrozytom oder Oligodendrogiom liegt laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e. V. (DGHO) bei ca. zehn Jahren [1].

Eine Ausnahme bildet das Vorliegen einer homozygoten Deletion der zyklinabhängigen Kinaseinhibitoren 2A und 2B (CDKN2A/2B). Der Nachweis dieses molekularen Markers führt zur Einstufung *IDH*-mutierter Astrozytome als WHO-Grad 4 und geht mit einer Lebenserwartung von drei bis vier Jahren einher [1, 32]. Prognostisch günstig hingegen ist das Vorliegen einer 1p/19q-Kodeletion. Im Vergleich zu *IDH*-mutierten Astrozytomen mit intaktem 1p/19q haben Betroffene mit *IDH*-mutierten Oligodendrogiomen und 1p/19q-Kodeletion eine höhere Lebenserwartung [1, 32, 33].

Weitere relevante Prognosefaktoren umfassen den Karnofsky-Index (KPS) und das Ausmaß der Resektion. Ein guter Allgemeinzustand – beurteilt anhand des KPS – hat sich in verschiedenen Untersuchungen als prognostisch günstig erwiesen [1, 24, 32]. Das Ausmaß der Resektion (supramaximale Resektion, Komplettresektion, Teilresektion) scheint bei Astrozytomen die Prognose der Patientinnen und Patienten zu beeinflussen [34-36].

Die Relevanz des Alters als Prognosefaktor ist nach wie vor Gegenstand von Diskussionen – insbesondere hinsichtlich der häufig verwendeten Altersgrenze von 40 Jahren. Ein Alter von >40 Jahren bzw. ≤ 40 Jahren erwies sich in einer aktuellen retrospektiven Untersuchung mit 258 deutschen Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Astrozytom nicht als prognostischer Marker [34]. Die Empfehlungen in Behandlungsleitlinien bezüglich des Alters als Risikofaktor beruhen häufig auf Studiendaten, die vor der Entdeckung der IDH-Mutationen erhoben wurden und daher sowohl Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Tumoren als auch IDH-Wildtyp-Tumoren umfassen [37]. Neuere Studien deuten jedoch darauf hin, dass eine stringente Altersgrenze von 40 Jahren zur Risikobeurteilung bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Gliomen nicht gerechtfertigt ist und ein Grenzwert zwischen 50 und 60 Jahren angemessener wäre [37]. In der aktuellen spanischen SEOM-GEINO-Leitlinie aus dem Jahr 2023 wird betont, dass ein Alter von unter 40 Jahren mit dem Vorliegen von IDH-Mutationen korreliert, was nahelegt, dass das Alter weniger als ein prognostischer Faktor sondern vielmehr als ein Surrogatparameter für ein günstiges molekulares Risikoprofil in Bezug auf IDH anzusehen ist [38].

Trotz relativ guter Prognose sind auch IDH-mutierte diffuse Gliome 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.

Aktuelle Therapie

Die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit diffusen Gliomen richtet sich nach der WHO-Klassifikation. Die Therapieentscheidung hängt maßgeblich von patientenindividuellen Faktoren wie dem Allgemeinzustand ab, die der Nutzen-Risiken-Abwägung dienen [1].

Operative Therapie

Mittel der Wahl unabhängig von der WHO-Klassifikation ist, wenn möglich, eine möglichst vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes. Eine dadurch kurative Behandlung ist nur bei Tumoren mit WHO-Grad 1 durchführbar. Bei diffusen Tumoren mit WHO-Grad 2 bis 4 ist, durch die Infiltration des Tumors in das umliegende Gewebe, eine kurative, vollständige Resektion nicht möglich. Ziel ist jedoch auch in diesen Fällen eine möglichst komplettete Resektion des Tumors ohne resultierende funktionelle Einschränkungen. Durch die Entfernung bzw. Verringerung der Tumormasse sollen eine Entlastung des Hirndrucks sowie die Wiederherstellung einer ungestörten neurologischen Funktion erreicht werden [1, 24, 39].

Postoperative Therapie

Nach erfolgter Operation werden die Patientinnen und Patienten entweder aktiv überwacht (Watch-and-Wait-Strategie) oder mit einer Strahlentherapie gefolgt von einer Chemotherapie

(Radiochemotherapie) behandelt [1, 24]. Abbildung 3-2 bietet eine Übersicht über die postoperative Therapie *IDH*-mutierter Gliome mit WHO-Grad 2 bis 4.

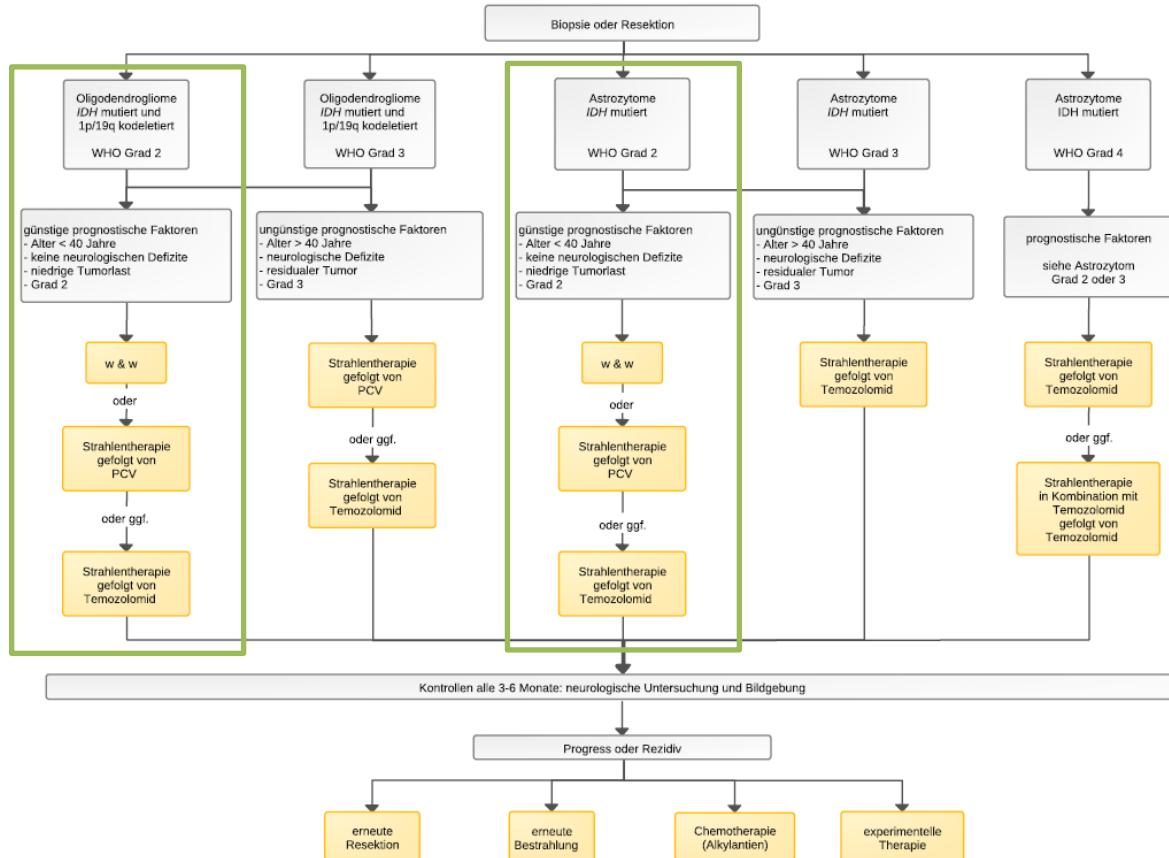


Abbildung 3-2: Algorithmus für die Therapie von *IDH*-mutierten Gliomen mit WHO-Grad 2 bis 4

Der Behandlungsalgorithmus für die Therapie von *IDH*-mutierten Gliomen mit WHO-Grad 2 ist hervorgehoben. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [1]

Da es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet um *IDH*-mutierte Astrozytome oder Oligodendroglione WHO-Grad 2 handelt, wird auf die Behandlung diffuser Gliome mit WHO-Grad 3 und 4 sowie von Gliomen mit *IDH*-Wildtyp-Status nicht näher eingegangen. Für weitere Informationen wird auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen [1, 24].

Postoperative Therapie *IDH*-mutierter Gliome mit WHO-Grad 2

Eine unmittelbare postoperative Nachbehandlung ist bei Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutierten Gliomen WHO-Grad 2 in vielen Fällen nicht erforderlich. Der behandelnde Arzt kann durch eine Abschätzung der prognostischen Faktoren eine aktive Überwachung (Watch-and-Wait-Strategie) der adjuvanten Therapie (Chemo- und/oder Strahlentherapie) vorziehen [1, 24]. Im Deutschen Versorgungsalltag wird bei Patientinnen und Patienten mit einem *IDH*-mutierten Gliom WHO-Grad 2 in mehr als 70% der Fälle primär eine Watch-and-Wait-

Strategie verfolgt [34, 40, 41]. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Oligodendrogiom ist eine Watch-and-Wait-Strategie im Vergleich zu einer frühen adjuvanten Radiochemotherapie mit einer signifikant längeren Lebenserwartung verbunden [42].

Im Rahmen einer Watch-and-Wait-Strategie werden regelmäßig klinisch-neurologische Untersuchungen und MRT-Untersuchungen durchgeführt, um den Krankheitsverlauf zu überwachen. Vorteil einer Watch-and-Wait-Strategie ist, dass die Patientinnen und Patienten im jungen Alter nicht durch therapiebedingte Nebenwirkungen der Strahlen- und/oder Chemotherapie belastet werden [1, 24]. Bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie spielt neben einer Vermeidung möglicher behandlungsbedingter Toxizitäten für die jungen Patientinnen und Patienten auch der Patientenwille eine maßgebliche Rolle [1]. Des Weiteren liegt der Therapieentscheidung eine Abschätzung prognostischer Faktoren zugrunde (siehe auch Unterabschnitt Prognose), die der Bewertung des Risikoprofils der Patientinnen und Patienten dient. Das Vorgehen hierbei ist jedoch uneinheitlich und es existiert international kein klarer Konsens [43].

Ein wesentliches Kriterium für die Therapieentscheidung ist der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten. Bei einem guten Allgemeinzustand kommt gemäß den aktuellen Empfehlungen des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nach Ermessen des multidisziplinären Behandlungsteams auch bei vorliegendem Resttumor und unabhängig vom Alter der Betroffenen eine Watch-and-Wait-Strategie infrage, sofern die Patientinnen und Patienten keine neurologischen Symptome sowie eine stabile Erkrankung aufweisen [44]. Als Therapieoption der ersten Wahl bei gutem Allgemeinzustand wird in den NCCN Guidelines Vorasidenib¹ genannt, unabhängig vom Resektionsausmaß, für Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Grad 2 Astrozytomen und Oligodendrogiomen, wenn nach chirurgischer Intervention keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie bevorzugt wird [44].

Ist eine unmittelbare postoperative weitere Behandlung erforderlich bzw. gewünscht, sollte eine Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion innerhalb von drei bis fünf Wochen nach der Operation in Betracht gezogen werden. Diese wird in Abhängigkeit vom Bestrahlungsvolumen in einer Dosierung von 45 bis 54 Gy in täglichen Fraktionen von 1,8 Gy verabreicht. Um das Normalgewebe zu schonen, wird bei der Durchführung eine hochkonformale Technik verwendet, d. h. stereotaktische Fixation, bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) und/oder intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) [1, 24]. Akute Toxizitäten einer Strahlentherapie beinhalten Übelkeit/Erbrechen, Kopfschmerzen, Fatigue, Haarverlust sowie ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle und eine Verschlechterung bestehender neurologischer Defizite [28, 45]. Langfristige Auswirkungen einer Strahlentherapie auf kognitive Funktionen wie Gedächtnis, Kommunikation, Konzentration und Denkgeschwindigkeit, die erst Jahre nach der Behandlung auftreten, können nicht ausgeschlossen werden. Diese potenziellen Risiken sind insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit guter Prognose und hoher Lebenserwartung zu berücksichtigen [46]. Da langfristige Auswirkungen einer

¹ Die Zulassung von Vorasidenib durch die FDA erfolgte bereits am 06.08.2024.

Strahlentherapie erst mehrere Jahre nach der Bestrahlung zu beobachten sind, können diese Risiken nur in Studien mit ausreichend langer Beobachtungsdauer erfasst werden. So zeigte sich in einer Untersuchung mit einer Nachbeobachtung von 12 Jahren, dass Patientinnen und Patienten nach einer Radiotherapie langfristig stärker von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen sind als jene unter einer Watch-and-Wait-Strategie [47]. Als direkte Risiken einer Strahlentherapie werden Gefäßveränderungen, sekundäre Tumore, Leukenzephalopathie und das SMART-Syndrom (Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy) beschrieben [48]. Aktuelle Untersuchungen deuten zudem darauf hin, dass eine adjuvante Radiotherapie direkt nach einer Operation bei Patientinnen und Patienten mit Oligodendroliomen mit einem kürzeren Gesamtüberleben einhergeht als eine initiale Watch-and-Wait-Strategie [49].

Eine zytotoxische Chemotherapie im Anschluss an eine Strahlentherapie kann das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie um mehrere Jahre verlängern [50]. In der postoperativen Behandlung *IDH*-mutierter Gliome gebräuchliche Chemotherapieprotokolle sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Chemotherapieprotokolle in der postoperativen Behandlung *IDH*-mutierter Gliome

Protokoll	Dosierung
PCV	Procarbazin 60 mg/m ² KOF an Tag 8 bis Tag 21, p. o. CCNU 110 mg/m ² KOF an Tag 1, p. o. Vincristin 1,4 mg (max. 2 mg)/m ² KOF an Tag 8 und Tag 29, i.v. → über (sechs bis) acht Wochen
Temozolomid	150 bis 200 mg/m ² KOF an Tag 1 bis Tag 5, p. o. → über vier Wochen

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [24]

Als Behandlungsstandard bei Indikation für eine postoperative Therapie gilt die Strahlentherapie gefolgt von einer PCV-Polychemotherapie. Dazu werden das Alkylans Procarbazin (P), der Nitrosoharnstoff Lomustin (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, CCNU; C) sowie der Mitosehemmer Vincristin (V) über vier bis sechs Zyklen verabreicht. Eine solche Chemotherapie ist jedoch mit akuten und starken Nebenwirkungen verbunden. Insbesondere können im Zusammenhang mit einer PCV-basierten Radiochemotherapie hämatologische Veränderungen wie Neutropenien und Thrombozytopenien aufgrund von Myelosuppression, periphere Neuropathien und Erbrechen auftreten [45, 51]. Im klinischen Alltag beendet rund die Hälfte der mit einer PCV-basierten Radiochemotherapie behandelten Patientinnen und Patienten die Therapie vorzeitig, hauptsächlich aufgrund von starken hämatotoxischen Effekten [52]. In einer klinischen Studie wurden zudem Todesfälle aufgrund PCV-induzierter Neutropenie beobachtet [51]. Periphere Neuropathien werden im Behandlungsalltag bei rund einem Drittel der Patientinnen und Patienten berichtet [52]. Bei

Auftreten therapiebedingter Polyneuropathien ist eine Dosisanpassung von Vincristin angezeigt [24]. Die Lebensqualität ist unter einer PCV-basierten Radiochemotherapie akut beeinträchtigt. Hauptursachen für die Verschlechterung der Lebensqualität sind Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Benommenheit. Die körperliche Funktionsfähigkeit der Patientinnen und Patienten wird durch eine PCV-Therapie ebenfalls negativ beeinflusst. Nach Beendigung der Therapie normalisieren sich die Beeinträchtigungen in der Regel [53].

Alternativ zu einer PCV-Polychemotherapie kann eine Behandlung mit Temozolomid erwogen werden. Das orale DNA-Alkylans zeichnet sich gegenüber einer PCV-Therapie durch ein günstigeres Verträglichkeitsprofil und eine einfachere Anwendung aus. Allerdings können auch hier Übelkeit und Erbrechen sowie starke, hämatologische Nebenwirkungen verbunden mit einem erhöhten Risiko für Blutungen sowie opportunistischen Lungeninfektionen auftreten [45, 54]. Zudem wird für Temozolomid eine mögliche Resistenzentwicklung gegenüber nachfolgenden Therapien diskutiert. Des Weiteren wurden nach einer Behandlung mit Temozolomid in verschiedenen Untersuchungen therapieinduzierte Hypermutationen beobachtet, die mit einem aggressiveren Phänotyp und einer schlechten Prognose einhergehen [55, 56].

Eine alleinige Chemotherapie als postoperative Primärtherapie ist nur in Ausnahmefällen angezeigt, beispielsweise bei Patientinnen und Patienten mit ausgedehnten Tumoren, bei denen eine Strahlentherapie nicht durchgeführt werden kann [24]. Gemäß der aktuell gültigen S2k-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten Patientinnen und Patienten mit einem Gliom aufgrund der limitierten Wirksamkeit von Chemotherapien möglichst auf die Verfügbarkeit von Studien aufmerksam gemacht werden [24].

Rezidivtherapie

Die Therapie bei Progress richtet sich nach der Erstlinientherapie. Eine erneute Operation kann erwogen werden. Auch eine erneute Strahlentherapie ist eine Option, wobei der Mindestabstand zur vorherigen Strahlentherapie in der Regel mindestens zwölf Monate betragen sollte. Inwieweit eine Zweitbestrahlung möglich ist, hängt von der Ausbreitung des Tumors ab. Eine Chemotherapie kommt primär für Chemotherapie-naive Patientinnen und Patienten infrage. Alternativ kann die Teilnahme an einer klinischen Studie erwogen werden [1, 24].

Charakterisierung der Zielpopulation

Vorasidenib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogiomen 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 [57].

Laut Zulassungsstudie erfolgte bei Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Zielpopulation lediglich eine Operation, weitere therapeutische Maßnahmen sind bei diesen Patientinnen und Patienten nicht vorgenommen worden und waren zu diesem Zeitpunkt nicht nötig und geplant. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, definiert als KPS $\geq 80\%$ eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit

ungünstiger Prognose bzw. einem Hochrisikoprofil gemäß ärztlicher Einschätzung (z. B. neurologische Defizite, Hirnstammbeteiligung, unkontrollierte epileptische Anfälle) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Generell entspricht damit die Zielpopulation denjenigen Patientinnen und Patienten, welchen laut Leitlinien eine Watch-and-Wait-Strategie angeboten werden kann [1, 24]. Die Zielpopulation von Vorasidenib besteht somit aus Patientinnen und Patienten mit einem diffusen *IDH*-mutierten Gliom WHO-Grad 2, die nach erfolgter Operation für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Vorasidenib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendroglomen 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 [57]. Aufgrund des infiltrativen und stetigen Wachstums von Gliomen ab WHO-Grad 2 gibt es in der Zielpopulation von Vorasidenib derzeit keinen kurativen Behandlungsansatz. Eine Heilung ist bei den betroffenen Patientinnen und Patienten nicht möglich.

Patientinnen und Patienten mit Gliom WHO-Grad 2 standen nach einer Operation bislang lediglich die Möglichkeit einer Watch-and-Wait-Strategie, die Durchführung einer Radiochemotherapie oder eine Studienteilnahme zur Verfügung [1, 24]. Eine spezifische Therapieoption, die für Patientinnen und Patienten mit einem Gliom und einer *IDH1-R132*-Mutation oder *IDH2-R172*-Mutation zugelassen ist, gab es bislang nicht.

Bei der Therapiewahl ist zu berücksichtigen, dass Patientinnen und Patienten mit einem *IDH*-mutierten Astrozytom oder Oligodendroglom häufig im erwerbsfähigen mittleren Lebensalter erkranken und die verbleibende Lebenserwartung hoch ist [1, 29, 30, 32]. Bei einem Teil dieser jungen Patientinnen und Patienten im erwerbsfähigen Alter besteht ein Leidensdruck aufgrund tumorbedingter Symptome wie Kopfschmerzen, epileptischer Anfälle oder neurologischer Ausfallscheinungen, die die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen können [14, 18, 23, 58]. Zum Zeitpunkt der Diagnose steht für viele Betroffene die Lebensqualität gegenüber einer Verlängerung des Überlebens im Vordergrund [14]. Der Erhalt der Lebensqualität ist für Patientinnen und Patienten bei der Therapieentscheidung somit von besonderer Bedeutung.

Bei der Entscheidung für eine Radiochemotherapie müssen mögliche Vorteile im Hinblick auf die Lebenserwartung und potenzielle Risiken der Therapie sorgfältig abgewogen werden. Mögliche therapiebedingte Nebenwirkungen können Patientinnen und Patienten stark belasten und in ihrem beruflichen und privaten Alltag beeinträchtigen [13, 59]. Dies spiegelt sich auch in der vergleichsweise hohen Therapieabbruchrate von fast 40% unter einer PCV-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit niedrig-gradigen Gliomen wider [48]. Während einer Behandlung mit einer Radiochemotherapie können die meisten Patientinnen und Patienten keine Erwerbsarbeit verrichten oder übliche Alltagsaktivitäten ausüben. Zudem ist eine Rückkehr an den Arbeitsplatz nach einer Behandlung mit einer Radiochemotherapie seltener möglich [60]. Daten aus einer retrospektiven dänischen Längsschnittstudie zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit einem *IDH*-mutiertem Gliom WHO-Grad 2 nach der ersten Operation und unter anschließender Watch-and-Wait-Strategie beruflich aktiv bleiben: Die Arbeitslosigkeit lag zum Indexzeitpunkt bei etwa 20% und veränderte sich unter einer Watch-and-Wait-Strategie so gut wie nicht gegenüber dem Baseline-Wert. Einer Vollzeitbeschäftigung gingen zu Baseline etwa 45% der Patientinnen und Patienten nach. Unter einer Watch-and-Wait-Strategie lag dieser Anteil mit 37% nur geringfügig niedriger. Hingegen sank der Anteil der Vollbeschäftigen nach der ersten Radiochemotherapie deutlich um fast die Hälfte auf 22%; der Anteil der Erwerbslosen verdoppelte sich auf 41%. Nach einer weiteren Radiochemotherapie stieg die Arbeitslosenquote auf 59%. Die Daten der Studie verdeutlichen, dass viele Patientinnen und Patienten mit Gliom WHO-Grad 2 nach einer Radiochemotherapie nicht mehr in der Lage sind, einer Vollzeittätigkeit nachzugehen und dass viele Betroffene arbeitsunfähig werden [61].

Anhaltende Zytopenie und Neuropathie zählen zu den bekannten Begleiterscheinungen einer Chemotherapie [48]. Gastrointestinale Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen treten im Zusammenhang mit einer PCV-Behandlung im Anschluss an eine Radiotherapie häufig auf; bei knapp 10% der behandelten Patientinnen und Patienten sind diese Nebenwirkungen mit Grad ≥ 3 stark ausgeprägt [50]. Negative Auswirkungen auf die neurokognitive Funktion sind als Langzeiteffekte einer Radiotherapie nicht auszuschließen [46]. So wurde in einer Studie von Douw et al. beobachtet, dass Patientinnen und Patienten mit niedrig-gradigem Gliom, die eine Strahlentherapie erhielten, häufiger Verschlechterungen der kognitiven Funktion zeigten als Patientinnen und Patienten ohne Strahlentherapie. Unter Strahlentherapie waren diese kognitiven Defizite zusätzlich mit radiologischen Anomalien verbunden [47, 62]. Mögliche Langzeiteffekte sind in Anbetracht der hohen Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten besonders kritisch zu betrachten. Aufgrund der potenziellen Risiken sollte eine Radiochemotherapie denjenigen vorbehalten bleiben, die direkt davon profitieren könnten. Allen anderen Patientinnen und Patienten sollte ein möglichst langer Lebenszeitraum ohne therapiebedingte Nebenwirkungen ermöglicht werden [48]. Doch auch eine Watch-and-Wait-Strategie kann für Patientinnen und Patienten mit einer unheilbaren Erkrankung als psychisch belastend erlebt werden [63, 64]. Obwohl Patientinnen und Patienten mit einem *IDH*-mutierten Gliom unter einer Watch-and-Wait-Strategie generell in einer körperlich guten Verfassung sind und ihren Alltagsaktivitäten nachgehen können, ist die emotionale Belastung den Ergebnissen einer Patientenbefragung zufolge bei einer Watch-and-Wait-Strategie stärker ausgeprägt als bei einer Behandlung mit einer Radiochemotherapie. So

ist die Phase der Watch-and-Wait-Strategie für die Patientinnen und Patienten von Unsicherheiten bezüglich eines möglichen Progresses, Ängsten vor den Ergebnissen der nächsten Kontrolluntersuchung und einem allgemeinen Ohnmachtsgefühl geprägt [58].

Aufgrund der begrenzten Anzahl an Therapieoptionen mit ihren jeweiligen Limitationen, besteht ein hoher Bedarf an neuartigen Therapien, die eine gut verträgliche, wirksame Alternative zur alleinigen Watch-and-Wait-Strategie darstellen und darüber hinaus eine Behandlung mit aggressiveren Therapien möglichst lange hinauszögern können. Die Leitlinienempfehlung, Patientinnen und Patienten möglichst auf die Verfügbarkeit von Studien aufmerksam zu machen, verdeutlicht, dass die wenigen Therapieoptionen nicht ausreichend sind [24]. Insbesondere durch die kritische Lage des Tumors im Gehirn, wo aufgrund des Gehirnschädels wenig Raum für einen wachsenden Tumor besteht, können bereits geringe Veränderungen der Tumorgröße zu einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes führen, die mit neurologischen und neurokognitiven Folgeschäden einhergehen [4, 5]. Eine Reduktion bzw. Stabilisierung der Tumormasse ist für die Patientinnen und Patienten daher von besonderer Relevanz.

Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs haben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet in den letzten Jahrzehnten keine neuen Therapieoptionen etabliert. Die Lebenserwartung der Betroffenen hat sich in den letzten drei Jahrzehnten kaum verbessert [65]. Der Mangel an Therapieoptionen beruht unter anderem auf der Schwierigkeit geeignete Wirkstoffe zu entwickeln, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden [66].

Mit Vorasidenib steht erstmals seit mehr als zwei Jahrzehnten ein neuer Wirkstoff in der Indikation der IDH-mutierten diffusen Gliome zur Verfügung. Vorasidenib ist ein neuartiger, spezifischer, oral verfügbarer, Liquor-gängiger, potenter Inhibitor von mutierten IDH1- und IDH2-Enzymen. Somit können Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nun erstmals mit einer zugelassenen, zielgerichteten Therapie behandelt werden.

Vorasidenib stellt bei Patientinnen und Patienten mit diffusem Grad 2 Gliom mit IDH-Mutation, die nur eine chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, eine hochwirksame und gut verträgliche Behandlungsoption dar. Die Behandlung mit Vorasidenib zeigt Vorteile beim Tumorvolumen und dem Tumoransprechen. 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 (mediane 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 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.

Die Einschätzung des COMP unterstreicht den Stellenwert von Vorasidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Das COMP kam zu der Schlussfolgerung, dass derzeit keine zufriedenstellenden und in der EU zugelassenen Therapieoptionen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets von Vorasidenib zur Verfügung stehen [67]. Auch in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) hat Vorasidenib zur Behandlung von Gliomen den Orphan-Drug-Status erhalten [68]. Um den hohen therapeutischen Bedarf in der Behandlung von IDH-mutierten Astrozytomen und Oligodendroliomen 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 bereits am 06.08.2024 [69]. Der Stellenwert von Vorasidenib in der klinischen Praxis wird durch die Empfehlungen in den US-amerikanischen NCCN Guidelines verdeutlicht. Hier wird der Einsatz von Vorasidenib bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Grad 2 Astrozytomen und Oligodendroliomen bei gutem Allgemeinzustand, wenn nach chirurgischer Intervention keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie bevorzugt wird, unabhängig vom Resektionsausmaß als bevorzugte Option empfohlen [44].

Vorasidenib deckt damit den therapeutischen Bedarf für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers. 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 Tumoransprechen, das Tumorvolumen, die epileptischen Anfälle und die Zeit bis zur nächsten Intervention. Mit Vorasidenib wird das Tumorwachstum kontrolliert und der Progress sowie eine etwaige aggressive, zytotoxische Chemotherapie und Radiotherapie werden herausgezögert.

Da in der vorliegenden Indikation bisher kein kurativer Therapieansatz besteht, stellen die Vorteile von Vorasidenib einen signifikanten Fortschritt in der Therapie der betroffenen Patientinnen und Patienten dar. Auch aufgrund des vergleichsweise jungen Alters in der Zielpopulation kann eine Erweiterung der Therapieoptionen um ein spezifisch wirksames und gut verträgliches Arzneimittel wie Vorasidenib endlich eine Perspektive für die Patientinnen und Patienten darstellen, die sich bisher mit der psychischen Belastung einer alleinigen Watch-and-Wait-Strategie auseinandersetzen mussten. Der Erhalt der Lebensqualität unter Vorasidenib ist bei den Betroffenen aufgrund der hohen Lebenserwartung ebenfalls von großer Bedeutung. Zusätzlich handelt es sich bei Vorasidenib um eine orale Therapie, die von den Patientinnen und Patienten unkompliziert einmal pro Tag zu Hause eingenommen werden kann, was die Therapietreue unterstützt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Epidemiologie von Astrozytomen und Oligodendroliomen WHO-Grad 2 in Deutschland

Hinsichtlich der Epidemiologie von Patientinnen und Patienten mit einem Astrozytom oder Oligodendroliom WHO-Grad 2 ist das Diagnosejahr zu berücksichtigen. Vor dem Jahr 2021 erfolgte die Diagnose noch nicht gemäß der aktuell gültigen WHO-Klassifikation [8]. So konnten in früheren Jahren auch Gliome mit IDH-Wildtyp-Status als Astrozytome oder Oligodendroliome WHO-Grad 2 klassifiziert werden, die heutzutage den Glioblastomen

zuzuordnen sind. Da für die Diagnosejahre ab 2021 keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext verfügbar sind, wird näherungsweise auf Daten aus früheren Diagnosejahren zurückgegriffen. Die aktuell verfügbaren Daten reichen nicht aus, um genaue Angaben zur Inzidenz und Prävalenz für Patientinnen und Patienten mit diffusem Grad 2 Gliom mit IDH-Mutation, die als einzige Intervention einen chirurgischen Eingriff hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, herauszulesen. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Angaben für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers beziehen sich die Angaben zur Darstellung des allgemeinen Erkrankungs- und Sterberisikos sowie für die alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede auf Astrozytome und Oligodendroliome WHO-Grad 2 allgemein.

Allgemeines Erkrankungs- und Sterberisiko

Zur Beschreibung der Epidemiologie von Astrozytomen und Oligodendroliomen WHO-Grad 2 in Deutschland werden Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Instituts (RKI) herangezogen, die im Rahmen einer Datenbankabfrage im Auftrag der Servier Deutschland GmbH ermittelt wurden [7, 31]. Hierbei wurden bösartige Neubildungen des Gehirns gemäß Diagnosecode C71 der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) berücksichtigt [70]. Der größte Anteil der malignen Hirntumore nach ICD-10-GM C71 entfällt mit rund 70% auf Glioblastome. Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Gliome WHO-Grad 2 machen nur 9,0% der bösartigen Neubildungen des Gehirns aus (Abbildung 3-3).

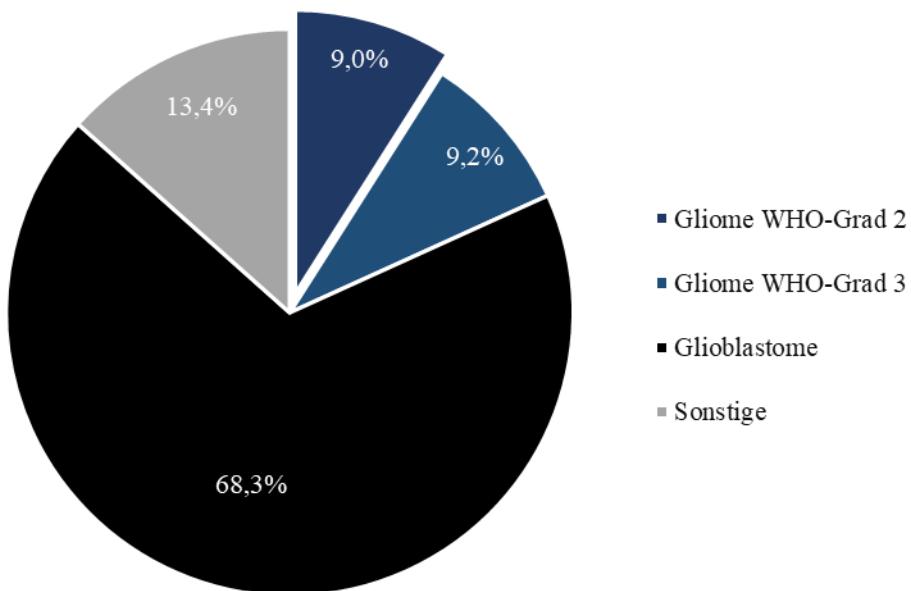


Abbildung 3-3: Verteilung maligner Hirntumore gemäß ICD-10-GM nach Tumortypen
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2 wurden im Rahmen der Datenbankabfrage anhand der deutschsprachigen internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe (ICD-O-3), Zweite Revision definiert. Hierfür wurden die in Tabelle 3-7 dargestellten morphologischen Schlüsselnummern 9400, 9450, 9411, 9420 herangezogen [71].

Tabelle 3-7: Herangezogene Tumortypen gemäß morphologischen Schlüsselnummern nach ICD-0-3 für die Datenbankabfrage

Morphologische Schlüsselnummer	Histologische Bezeichnung des Tumortyps (topografische Bezeichnung)
9400	Astrozytom ohne nähere Angabe (C71.-) Astrogliom (C71.-) [obsolet] Astrozytisches Gliom (C71.-) Astrozytom, Low-Grade (C71.-) Diffuses Astrozytom ohne nähere Angabe (C71.-) Diffuses Astrozytom, <i>IDH</i> -Mutation (C71.-) Diffuses Astrozytom, <i>IDH</i> -Wildtyp (C71.-) Diffuses Astrozytom, Low-Grade (C71.-) Zystisches Astrozytom (C71.-) [obsolet]
9450	Oligodendroglom ohne nähere Angabe (C71.-) Oligodendroglom, <i>IDH</i> -mutiert und mit 1p/19q-Co-Deletion (C71.-)
9411	Gemistozytisches Astrozytom ohne nähere Angabe (C71.-) Gemistozytisches Astrozytom, <i>IDH</i> -Mutation (C71.-) Gemistozytom (C71.-)
9420	Fibrilläres Astrozytom (C71.-) Fibröses Astrozytom (C71.-)
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle: [71]	

In der Datenbankabfrage wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 15 Jahren erfasst. Die Datenbankabfrage umfasst die Diagnosejahre 2009 bis 2021. In Tabelle 3-8 werden die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2 über diesen Zeitraum dargestellt. Die jährliche Gesamtzahl an Neuerkrankungen sowie die Inzidenzraten blieben in diesem Zeitraum nahezu konstant (Abbildung 3-4). Daher werden in Tabelle 3-8 Mittelwerte und Median bezogen auf den Gesamtzeitraum von 13 Jahren dargestellt. Es ist davon auszugehen, dass die Inzidenzrate pro 100.000 Personen weiterhin stabil bleibt und sich die Kennzahlen aus Tabelle 3-8 in den kommenden Jahren nicht wesentlich verändern.

Tabelle 3-8: Übersicht über wichtige epidemiologische Kennzahlen der Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2 für die Diagnosejahre 2009 bis 2021 in Deutschland

	Frauen	Männer	Gesamt
Neuerkrankungen			
Neuerkrankungen pro Jahr, Median	225	306	530
Neuerkrankungen pro Jahr, Mittelwert	230	304	534
Rohe Neuerkrankungsrate ^a , Mittelwert	0,6	9	0,8
Prävalenz und Überlebensraten			
5-Jahres-Prävalenz ^b	994	1.295	2.289
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate ^c	-	-	68,7
<p>a: Je 100.000 Personen b: Bezogen auf den Zeitraum 31.12.2016 bis 31.12.2021 c: In Prozent</p> <p>In der Datenbankabfrage wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 15 Jahren erfasst. Die Angaben zu Median, Mittelwerten der Neuerkrankungen beziehen sich jeweils auf den gesamten Zeitraum von 2009 bis 2021.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [7]</p>			

Im Schnitt erkrankten in den Jahren 2009 bis 2021 pro Jahr 230 Frauen und 304 Männer an einem Astrozytom oder Oligodendroglom WHO-Grad 2. Mit einer rohen Inzidenzrate von 0,8 pro 100.000 Personen zählen Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2 zu den seltenen Erkrankungen. Mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von 68,7% gehören Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2 zu den Krebserkrankungen mit vergleichsweise günstiger Prognose, d. h. fünf Jahre nach Diagnosestellung leben noch etwa zwei Drittel der Erkrankten.

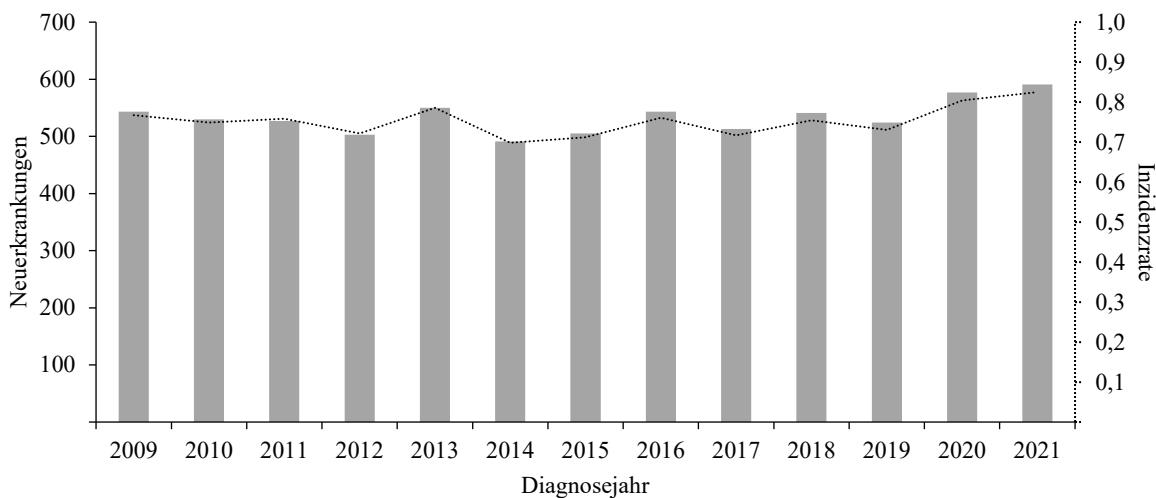


Abbildung 3-4: Anzahl der Neuerkrankungen und Inzidenzrate für Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2 für die Diagnosejahre 2009 bis 2021 in Deutschland

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [7]

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2

In Abbildung 3-5 wird die durchschnittliche Anzahl der Neuerkrankungen an Astrozytomen und Oligodendroglomen WHO-Grad 2 pro Jahr nach Alter und Geschlecht dargestellt. Es zeigen sich alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede. Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2 sind Erkrankungen des Erwachsenenalters. Kinder und Jugendliche sind äußerst selten betroffen. Mit rund 3% ist der Anteil der unter 20-Jährigen vernachlässigbar. Das mediane Erkrankungsalter liegt sowohl für Frauen als auch für Männer bei 46 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit an einem Astrozytom oder Oligodendroglom WHO-Grad 2 zu erkranken, ist im erwerbsfähigen Alter am höchsten und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Männer sind insgesamt häufiger betroffen als Frauen [7].

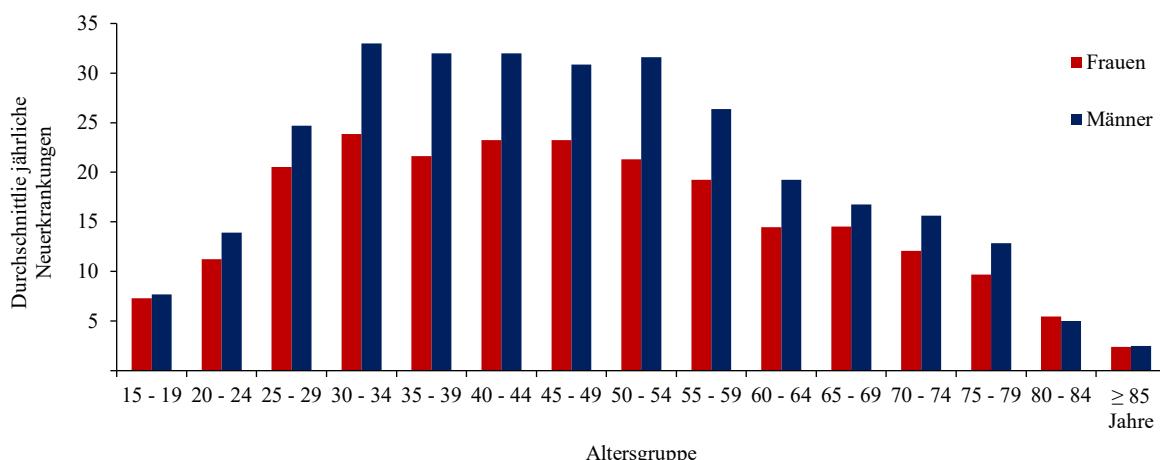


Abbildung 3-5: Durchschnittliche jährliche altersspezifische Neuerkrankungen an Astrozytomen und Oligodendrogiomen WHO-Grad 2 in den Jahren 2009 bis 2021 in Deutschland nach Geschlecht

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [7]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vorasidenib (Voranigo®)	427 bis 897	382 bis 801

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Vorasidenib wird als Monotherapie angewandt 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 [57].

Nachfolgend werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation dargestellt. Eine Übersicht bietet Abbildung 3-6. Aufgrund der vergleichsweise hohen Lebenserwartung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind sowohl inzidente Patientinnen und Patienten (Patientensegment 1) als auch prävalente Patienten und Patientinnen (Patientensegment 2) zu berücksichtigen.

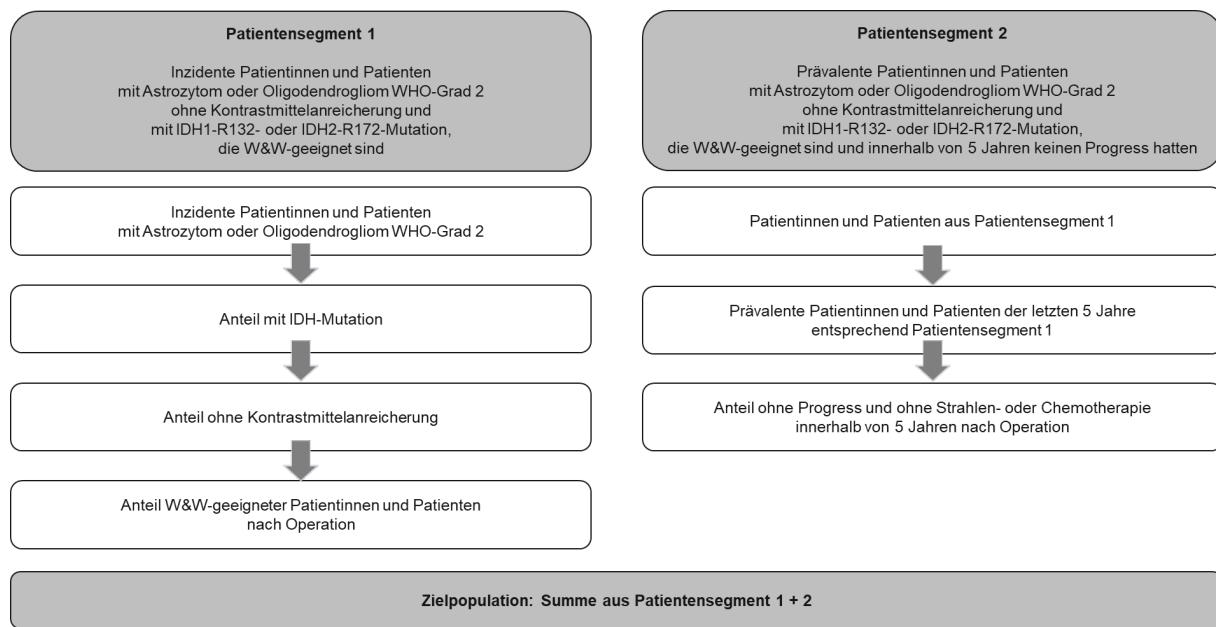


Abbildung 3-6: Übersicht zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patientensegment 1: Inzidente Patientinnen und Patienten der Zielpopulation

Schritt 1a: Geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben ist die jährliche Gesamtzahl an Neuerkrankungen im Zeitraum von 2009 bis 2021 nahezu konstant (Abbildung 3-4). Es wird angenommen, dass die Inzidenz weiterhin stabil bleibt und näherungsweise die mittlere Inzidenz der Jahre 2009 bis 2021 der Datenbankabfrage beim ZfKD im RKI (Tabelle 3-8) zugrunde gelegt werden kann [7 - Seite 4]. Für das Jahr 2025 wird für Deutschland somit von 534 neu an einem Astrozytom oder Oligodendroglom WHO-Grad 2 erkrankten Personen ausgegangen.

Die Inzidenzzahlen der Datenbankanfrage beim ZfKD im RKI sind mit geringfügigen Unsicherheiten behaftet, da Patientinnen und Patienten unabhängig vom Körpergewicht ab einem Alter von ≥ 15 Jahren berücksichtigt sind. Bei Astrozytomen und Oligodendroglom WHO-Grad 2 handelt es sich jedoch um Erkrankungen des Erwachsenenalters, so dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten unter 15 Jahren bzw. unter 40 kg vernachlässigbar erscheint.

Schritt 1b: Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Astrozytom oder Oligodendroglom WHO-Grad 2

Patientinnen und Patienten, bei denen in den Jahren 2009 bis 2020 ein Astrozytom oder Oligodendroglom WHO-Grad 2 diagnostiziert wurde, stellen hinsichtlich des *IDH*-Mutationsstatus eine heterogene Gruppe dar. In diesem Zeitraum wurden Gliome gemäß den WHO-Kriterien aus den Jahren 2007 bzw. 2016 klassifiziert [72, 73]. Folglich konnten auch Gliome mit *IDH*-Wildtyp-Status als Astrozytome oder Oligodendroglome WHO-Grad 2 diagnostiziert werden. Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist daher die *IDH*-Mutationsrate, d. h. der Anteil an *IDH*-mutierten Gliomen bezogen auf die Gesamtheit der Astrozytome und Oligodendroglome WHO-Grad 2, im Zeitraum von 2009 bis 2021 zu berücksichtigen. Im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche wurden sieben Publikationen aus dem deutschen Versorgungskontext identifiziert, denen Angaben zu Anteilen von Patientinnen und Patienten mit *IDH*-Mutation in der betreffenden Indikation zu entnehmen sind [27, 33, 74-78]. Eine Übersicht der relevanten Publikationen findet sich in Tabelle 3-10. Aus diesen Publikationen ergibt sich eine Spanne von 76,8% bis 94,3% für die *IDH*-Mutationsrate. Bei Anwendung dieser Spanne auf die Anzahl der inzidenten Patientinnen und Patienten aus Schritt 1a ergibt sich eine Anzahl von 410 bis 504 Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom oder Oligodendroglom WHO-Grad 2.

Tabelle 3-10: Publikationen zur *IDH*-Mutationsrate bei Patientinnen und Patienten mit Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 in den Diagnosejahren 2009 bis 2020

Autor (Jahr), Seitenzahl	<i>IDH</i>-Mutationsrate
Hartmann et al. (2009), Seite 469	79,1%
Reuss et al. (2015), Seite 138	94,3%
Delev et al. (2019), Seite 226	76,8%
Jansen et al. (2019), Seite 501	83,6%
Suchorska et al. (2019), Seite 17	81,2%
Pala et al. (2020), Seite 54	93,2%
Scherer et al. (2020), Seite E66	91,4%

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [27, 33, 74-78]

Schritt 1c: Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung

Patientinnen und Patienten der Zielpopulation sind dadurch charakterisiert, dass deren Gliome in der MRT überwiegend keine Kontrastmittelanreicherung aufweisen. Zum Anteil der Tumore ohne Kontrastmittelanreicherung unter den *IDH*-mutierten Astrozytomen und Oligodendrogiomen WHO-Grad 2 liegen für den deutschen Versorgungskontext nur begrenzt Daten vor. In der deutschen S2k-Leitlinie wird für *IDH*-mutierte Astrozytome WHO-Grad 2 angegeben, dass rund 20% der Fälle Kontrastmittel aufnehmen. Demzufolge liegt der Anteil an *IDH*-mutierten Astrozytomen WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelaufnahme bei 80%. Für *IDH*-mutierte Oligodendrogiome WHO-Grad 2 werden in der S2k-Leitlinie keine Angaben bezüglich der Kontrastmittelanreicherung gemacht [24 - Seite 41].

Einer retrospektiven Analyse von Suchorska et al. bei Patientinnen und Patienten, die an der Ludwig-Maximilians-Universität München in den Jahren 2005 bis 2015 einer Operation oder Biopsie unterzogen wurden, ist für *IDH*-mutierte Gliome WHO-Grad 2 ein Anteil von 27,2% mit Kontrastmittelanreicherung zu entnehmen. Hieraus ergibt sich für *IDH*-mutierte Gliome WHO-Grad 2 ein Anteil von 72,8% ohne Kontrastmittelanreicherung [27 - Seite 17].

Angaben zum Anteil an kontrastmittelreichernden Gliomen sind auch einer internationalen prospektiven randomisierten Phase-III-Studie bei Patientinnen und Patienten mit diffusen Gliomen WHO-Grad 2 zu entnehmen. Die Studie wurde in den Jahren 2005 bis 2012 unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. In der Publikation zu den Studienergebnissen ist ein Anteil von 50% für Gliome mit bzw. ohne Kontrastmittelanreicherung angegeben [28 - Seite 22]. Allerdings war die Studienpopulation durch das Vorliegen mindestens eines Hochrisikofaktors definiert. Dies führt zu einer möglichen Überschätzung des Anteils an Gliomen mit Kontrastmittelanreicherung bzw. zu einer Unterschätzung des Anteils an Gliomen ohne Kontrastmittelanreicherung in Bezug auf die Gesamtpopulation an Patientinnen und

Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom oder Oligodendroglom WHO-Grad 2. Zudem werden in der Publikation keine Angaben zum *IDH*-Mutationsstatus bei Gliomen mit bzw. ohne Kontrastmittelanreicherung gemacht. Da auch Patientinnen und Patienten mit *IDH*-Wildtyp-Status in die Studie eingeschlossen wurden, sind die Angaben zum Anteil ohne Kontrastmittelanreicherung mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet.

Auf Basis der genannten Quellen ergibt sich eine Spanne von 50% bis 80% für Gliome ohne Kontrastmittelanreicherung in der vorliegenden Indikation. Bei Anwendung dieser Spanne auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1b ergibt sich eine Anzahl von 205 bis 403 Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutierten Astrozytomen oder Oligodendroglomen WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung.

Schritt 1d: Anteil für Watch-and-Wait-Strategie geeigneter Patientinnen und Patienten

Patientinnen und Patienten fallen gemäß der Zulassungsstudie INDIGO nur dann in die Zielpopulation, wenn sie nur eine chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. Demzufolge sind Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet. Gemäß den Empfehlungen der deutschen Leitlinien, ist davon auszugehen, dass die Rate an durchgeführten Operationen (Biopsie oder Resektion) bei nahezu 100% liegt [1, 24]. Der Anteil an Patientinnen und Patienten ohne operative Behandlung ist zu vernachlässigen. Zur Bestimmung der Anteile an Patientinnen und Patienten, die nach einer operativen Behandlung für eine Watch-and-Wait-Strategie infrage kommen, wurden anhand einer orientierenden Recherche drei Publikationen aus dem deutschen Versorgungskontext identifiziert.

Pala et al. berichten im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung einen Anteil von 27,8% an deutschen Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Gliom WHO-Grad 2, die in den Jahren 2000 bis 2015 mit einer adjuvanten Therapie behandelt wurden [40 - Seite 273]. Hieraus ergibt sich ein Anteil von 72,2% an Patientinnen und Patienten, die nach einer Operation keine weitere Therapie erhalten haben und folglich aktiv überwacht wurden.

Ein ähnlicher Anteil ergibt sich aus einer weiteren retrospektiven Untersuchung bei deutschen Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom, die in den Jahren 2001 bis 2019 diagnostiziert wurden. Für Patientinnen und Patienten mit WHO-Grad 2 wird der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Watch-and-Wait-Strategie als postoperative Behandlungsstrategie mit 74,1% angegeben [41 - Seite 151].

Einer retrospektiven Auswertung von Daten einer Kohortenstudie des Deutschen Gliomnetzwerks sind ebenfalls Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom WHO-Grad 2 zu entnehmen, die lediglich aktiv überwacht wurden. Der Publikation von Weller et al. zufolge erhielten 77,2% als Erstlinientherapie nach einer Operation keine weitere Behandlung [34 - Supplementary File Seite 2].

Somit ergibt sich für den Anteil an Patientinnen und Patienten, die in der vorliegenden Indikation aktiv überwacht werden können, eine Spanne von 72,2% bis 77,2%. Bei Anwendung dieser Spanne auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1c ergibt sich eine

Anzahl von 148 bis 311 inzidenten Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung, die nach einer operativen Behandlung für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet und stellen eine mögliche Überschätzung dar. Entsprechend den Leitlinien kann bei Patientinnen und Patienten ohne Risikofaktoren eine Watch-and-Wait-Strategie verfolgt werden (siehe Abschnitt 3.2.1) [1, 24]. In den identifizierten Quellen wird bezüglich des Vorliegens von Risikofaktoren jedoch nicht differenziert und konkrete Angaben zu den Anteilen der Patientinnen und Patienten ohne Risikofaktoren lassen sich der medizinischen Fachliteratur nicht entnehmen. Die Anteile an Patientinnen und Patienten mit Watch-and-Wait-Strategie bzw. ohne adjuvante Therapie in den oben beschriebenen Publikationen stellen somit eine bestmögliche Näherung dar.

Patientensegment 2: Prävalente Patientinnen und Patienten der Zielpopulation ohne Progress innerhalb von fünf Jahren nach Operation

Schritt 2a: Geschätzte Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten

Zur Berechnung der Anzahl an prävalenten Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation wird die in Schritt 1d errechnete Anzahl an inzidenten Patientinnen und Patienten herangezogen. Dieses Vorgehen wird aus den folgenden Gründen als adäquat erachtet: die Inzidenz der Astrozytome oder Oligodendrogiome WHO-Grad 2 war von 2009 bis 2021 stabil und es wird angenommen, dass dies auch weiterhin der Fall ist. Die Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 ist vergleichsweise hoch, so dass nur wenige Patientinnen und Patienten in den ersten Jahren nach der Diagnose versterben (siehe Abschnitt 3.2.1). Zur Berechnung der Anzahl an prävalenten Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation wird die Anzahl der inzidenten Patientinnen und Patienten aus Schritt 1c mit der Anzahl der zu betrachtenden Jahre multipliziert. Für die Herleitung der Zielpopulation wird ein Zeitraum von fünf Jahren für die Prävalenzberechnung zugrunde gelegt. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 740 bis 1.555 Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung, die innerhalb von fünf Jahren nach einer operativen Behandlung für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind. Diese Angaben bilden die Prävalenz vorerst noch mit einer Überschätzung ab, da in diesem Zeitraum auftretende Todesfälle erst im nachfolgenden Berechnungsschritt berücksichtigt werden.

Schritt 2b: Anteil ohne Progress innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose

Für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignete Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung werden in der Regel aktiv überwacht, bis ein Progress auftritt. Zur Berechnung der Anzahl der entsprechenden Patientinnen und Patienten ohne Progress werden Angaben zum progressionsfreien Überleben herangezogen. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird üblicherweise definiert als Zeit bis zum Progress oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen der Endpunkt zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht eingetreten ist, entspricht somit Patientinnen und

Patienten ohne Progress, die zum entsprechenden Zeitpunkt noch am Leben sind. Todesfälle, die in Schritt 2a noch nicht einbezogen wurden, werden durch dieses Vorgehen berücksichtigt.

Zur Bestimmung des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom oder Oligodendroglom WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung, die für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind, wurde anhand einer orientierenden Recherche eine Publikation identifiziert, die für den deutschen Versorgungskontext relevant ist.

Jansen et al. analysierten das progressionsfreie Überleben anhand einer retrospektiven Kohorte von 110 Patientinnen und Patienten mit Gliom WHO-Grad 2, die in den Jahren 1985 bis 2018 an einem von zwei deutschen Zentren einer Tumorresektion unterzogen wurden und bis zum ersten bestätigten Progress keine weitere Therapie erhielten [33]. Insgesamt wiesen 92 Patientinnen und Patienten eine *IDH*-Mutation auf, bei 39 Patientinnen und Patienten lag zusätzliche eine 1p/19q-Kodeletion vor. Die retrospektive Analyse der Daten ergab für einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren nach Diagnose ein progressionsfreies Überleben von 40% für Patientinnen und Patienten mit *IDH*-Mutation und 1p/19q-Kodeletion sowie von 36% für Patientinnen und Patienten mit *IDH*-Mutation ohne 1p/19q-Kodeletion. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Anzahl an Patientinnen und Patienten in den verschiedenen molekularen Subgruppen ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem *IDH*-mutierten Gliom WHO-Grad 2 ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben von 37,7% [33 - Seite 503, 79].

Bei Anwendung dieses Anteils auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2a ergibt sich eine Anzahl von 279 bis 586 prävalenten Patientinnen und Patienten mit *IDH*-mutiertem Astrozytom oder Oligodendroglom WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung, die innerhalb von fünf Jahren nach einer operativen Behandlung für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation werden die für Patientensegment 1 und Patientensegment 2 ermittelten Zahlen addiert. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 427 bis 897 Patientinnen und Patienten.

Laut Veröffentlichung des GKV (Gesetzliche Krankenversicherung)-Spitzenverbands sind 89,35% der Bevölkerung in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert [80 - Seite 24]. Damit ergibt sich eine Schätzung von 382 bis 801 GKV-Versicherten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation von Vorasidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patientinnen und Patienten	
		Untergrenze	Obergrenze
Patientensegment 1: Inzidente Patientinnen und Patienten der Zielpopulation			
Schritt 1a: Geschätzte Anzahl der inzidenten Patientinnen und Patienten mit einem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 [7 - Seite 4]		534	534
Schritt 1b: Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 [27 - Seite 17, 33 - Seite 501, 74 - Seite 469, 75 - Seite 138, 76 - Seite E66, 77 - Seite 226, 78 - Seite 54]	76,8% bis 94,3%	410	504
Schritt 1c: Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung [24 - Seite 41, 27 - Seite 17, 28 - Seite 22]	50% bis 80%	205	403
Schritt 1d: Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung, die nach einer operativen Behandlung für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind [34 - Supplementary File Seite 2, 40 - Seite 273, 41 - Seite 151]	72,2% bis 77,2%	148	311
Patientensegment 2: Prävalente Patientinnen und Patienten der Zielpopulation ohne Progress innerhalb von fünf Jahren nach Operation, die für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind			
Schritt 2a: Geschätzte Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung, die nach einer operativen Behandlung für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind		740	1.555
Schritt 2b: Prävalente Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogiom WHO-Grad 2 ohne Kontrastmittelanreicherung, die innerhalb von fünf Jahren nach einer operativen Behandlung für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind [33 - Seite 503]	37,7%	279	586
Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (Patientensegment 1 + Patientensegment 2)			
Patientinnen und Patienten mit diffusem Grad 2 Gliom mit IDH-Mutation, die nur eine chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlentherapie oder Chemotherapie benötigen ^a		427	897

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patientinnen und Patienten	
		Untergrenze	Obergrenze
Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV			
Patientinnen und Patienten in der GKV [80 - Seite 24]	89,35%	382	801
a: Patientensegment 1 + Patientensegment 2			
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Für die Behandlung mit Vorasidenib kommen damit nach Markteinführung insgesamt 427 bis 897 Patientinnen und Patienten, davon 382 bis 801 in der GKV, in Frage. In den folgenden Jahren reduziert sich die Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation wie nachfolgend dargelegt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Prognose der Anzahl der Patientinnen und Patienten wird angenommen, dass die Inzidenzrate weiterhin stabil bleibt (siehe Abbildung 3-4) [7]. Die Zahlen zur Prognose der Entwicklung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Prognose der Entwicklung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren

Jahr	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation	427 bis 897					
Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV^a	382 bis 801					
a: Laut Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbands sind 89,35% der Bevölkerung in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert [80].						
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: [79]						

Einordnung der Angaben zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden bislang keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlicht. Zur Kombination der Wirkstoffe Trametinib und Dabrafenib ist zwar eine Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten mit einem niedrig-gradigen malignen Gliom erfolgt, allerdings ist die Zielpopulation der Kombination von Trametinib und Dabrafenib auf pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation begrenzt [81, 82]. Diese Population entspricht nicht der Zielpopulation von Vorasidenib. Eine Einordnung der Angaben zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen ist somit nicht möglich.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vorasidenib	Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg mit überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogiomen 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

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben zur Größe der Zielpopulation beruhen auf der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Entsprechend den Ergebnissen in Modul 4 wurde für Vorasidenib für alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation ein Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß gezeigt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung des Abschnitts 3.2 wurden die aktuellen und zur Behandlung von Gliomen im Erwachsenenalter gültigen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft

für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) herangezogen. Des Weiteren wurde auf in den Leitlinien erwähnte Quellen zurückgegriffen. Darüber hinaus wurden zur Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs Übersichts- und Originalartikel mittels orientierender Recherchen gesucht. Für Angaben zu den aufgeführten Wirkstoffen wurden zudem die Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe herangezogen.

Zur Beschreibung der Epidemiologie von Astrozytomen und Oligodendroliomen WHO-Grad 2 und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurde orientierend nach für Deutschland relevanten Datenquellen in medizinischen Datenbanken und auf den angegebenen Webseiten gesucht. Zur Ermittlung von Schätzwerten zur aktuellen Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet sowie zu deren weiteren Entwicklung wurde auf Daten einer Datenbankabfrage beim ZfKD im RKI zurückgegriffen, die im Auftrag der Servier Deutschland GmbH durchgeführt wurde. Das methodische Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben sowie der zugehörigen Publikation zu entnehmen [7, 31]. Der Anteil GKV-Versicherter in Deutschland wurde öffentlich verfügbaren Daten des GKV-Spitzenverbands entnommen.

Die Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz sowie zur Herleitung der Zielpopulation wurden in Excel durchgeführt [79].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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]
2. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15017.
3. 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.
4. Deutsche Hirnstiftung. Hirntumore 2020. Verfügbar unter: <https://hirnstiftung.org/alle-erkrankungen/hirntumore/>. [Zugriff am: 22.09.2025]
5. Bilsky MH. Overview of Intracranial Tumors. 2024. Verfügbar unter: https://www.msdmanuals.com/professional/neurologic-disorders/intracranial-and-spinal-tumors/overview-of-intracranial-tumors#Classification_v1047122. [Zugriff am: 03.09.2025]
6. 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.

7. Servier Deutschland GmbH. Epidemiologie niedrig-gradiger Gliome in Deutschland: Inzidenz und Prävalenz von Gliomen WHO Grad II und III in Deutschland. 2024.
8. 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.
9. Pirozzi CJ, Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(10):645-61.
10. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogiomas. *Am J Pathol.* 2009;174(4):1149-53.
11. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer. *Cancer Cell.* 2018;34(2):186-95.
12. Bready D, Placantonakis DG. Molecular Pathogenesis of Low-Grade Glioma. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(1):17-25.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Byun YH, Park CK. Classification and Diagnosis of Adult Glioma: A Scoping Review. *Brain Neurorehabil.* 2022;15(3):e23.
18. 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.
19. 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]
20. Posti JP, Bori M, Kauko T, Sankinen M, Nordberg J, Rahi M, et al. Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta Neurol Scand.* 2015;131(2):88-93.
21. Lote K, Stenwig AE, Skulderud K, Hirschberg H. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer.* 1998;34(1):98-102.
22. Röttgering JG, Belgers V, Kouwenhoven MCM, Schuur M, Postma TJ, Nijboer CM, et al. Frequency and burden of potentially treatable symptoms in glioma patients with stable disease. *Heliyon.* 2023;9(2):e13278.
23. Boele FW, Zant M, Heine EC, Aaronson NK, Taphoorn MJ, Reijneveld JC, et al. The association between cognitive functioning and health-related quality of life in low-grade glioma patients. *Neurooncol Pract.* 2014;1(2):40-6.
24. Wick; W. et al. Gliome, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien [Zugriff am: 17.09.2025]

25. Wen PY, van den Bent M, Youssef G, Cloughesy TF, Ellingson BM, Weller M, et al. RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults. *J Clin Oncol.* 2023;41(33):5187-99.
26. Weller M, Knobbe-Thomsen CB, Le Rhun E, Reifenberger G. Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021. *Der Onkologe.* 2022;28(2):155-63.
27. Suchorska B, Schuller U, Biczok A, Lenski M, Albert NL, Giese A, et al. Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning. *Eur J Cancer.* 2019;107:15-27.
28. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1521-32.
29. 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.
30. 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.
31. Weidl D, Capper D, Onken J, Liu I, Glaser D, Orben F, et al. Epidemiology of WHO grade 2 and grade 3 gliomas from 2009 to 2021 in Germany. *J Neurooncol.* 2025;174(2):391-400.
32. Servier. Targeted Literature Review of the Epidemiology, Natural History, and Management of Patients with Grade 2 or 3 Diffuse Glioma. TLR Report v2.0, 15 December 2023. 2023.
33. Jansen E, Hamisch C, Ruess D, Heiland DH, Goldbrunner R, Ruge MI, et al. Observation after surgery for low grade glioma: long-term outcome in the light of the 2016 WHO classification. *J Neurooncol.* 2019;145(3):501-7.
34. Weller M, Felsberg J, Hentschel B, Gramatzki D, Kubon N, Wolter M, et al. Improved prognostic stratification of patients with isocitrate dehydrogenase-mutant astrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2024;147:11.
35. Carstam L, Latini F, Solheim O, Bartek J, Jr., Pedersen LK, Zetterling M, et al. Long-term follow up of patients with WHO grade 2 oligodendrogloma. *J Neurooncol.* 2023;164(1):65-74.
36. Hervey-Jumper SL, Zhang Y, Phillips JJ, Morshed RA, Young JS, McCoy L, et al. Interactive Effects of Molecular, Therapeutic, and Patient Factors on Outcome of Diffuse Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):2029-42.
37. van den Bent MJ, French PJ, Brat D, Tonn JC, Touat M, Ellingson BM, et al. The biological significance of tumor grade, age, enhancement and extent of resection in IDH mutant gliomas: how should they inform treatment decision in the era of IDH inhibitors? Invited review. *Neuro Oncol.* 2024;26(10):1805–22.
38. Vaz-Salgado MA, Garcia BC, Perez IF, Munarriz BJ, Domarco PS, Gonzalez AH, et al. SEOM-GEINO clinical guidelines for grade 2 gliomas (2023). *Clin Transl Oncol.* 2024;26:2856–65.
39. Duffau H. Preserving quality of life is not incompatible with increasing overall survival in diffuse low-grade glioma patients. *Acta Neurochirurgica.* 2015;157(2):165-7.

40. Pala A, Coburger J, Scherer M, Ahmeti H, Roder C, Gessler F, et al. To treat or not to treat? A retrospective multicenter assessment of survival in patients with IDH-mutant low-grade glioma based on adjuvant treatment. *J Neurosurg.* 2020;133(2):273-80.
41. Weller J, Katzenbach S, Blobner J, Thiele F, Becker H, Quach S, et al. Limited efficacy of temozolamide alone for astrocytoma, IDH-mutant, CNS WHO grades 2 or 3. *J Neurooncol.* 2022;160(1):149-58.
42. Mair MJ, Leibetseder A, Heller G, Puhr R, Tomasich E, Goldberger S, et al. Early Postoperative Treatment versus Initial Observation in CNS WHO Grade 2 and 3 Oligodendrolioma: Clinical Outcomes and DNA Methylation Patterns. *Clinical Cancer Research.* 2022;28(20):4565-73.
43. Perez IF, Valverde D, Valverde CF, Iglesias JB, Silva MJV, Quintela ML, et al. An analysis of prognostic factors in a cohort of low-grade gliomas and degree of consistency between RTOG and EORTC scores. *Sci Rep.* 2022;12(1):16433.
44. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 1.2025 Central Nervous System Cancers. 2025.
45. European Society for Medical Oncology (ESMO), Anticancer Fund (ACF). Glioma: a guide for patients - Information based on ESMO Clinical Practice Guidelines - v.2016.1 2016. Verfügbar unter: <https://dam.esmo.org/image/upload/v1737625281/EN%20%7C%20Glioma%20Guide%20for%20Patients.pdf>. [Zugriff am: 03.09.2025]
46. Lawrie TA, Gillespie D, Dowswell T, Evans J, Erridge S, Vale L, et al. Long-term neurocognitive and other side effects of radiotherapy, with or without chemotherapy, for glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;8(8):CD013047.
47. Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 2009;8(9):810-8.
48. Lanman TA, Cao TQ, Miller JJ, Nagpal S. Ready to INDIGO: Vorasidenib Ushers in the Era of Isocitrate Dehydrogenase Inhibition in Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024;118(2):334-6.
49. Lanman T, Densmore I, Nagpal S, Recht L, McGranahan T. Characteristics and Outcomes of Patients With IDH-Mutant Grade 2 and 3 Gliomas After Deferred or Adjuvant Radiotherapy. *Neurology.* 2025;105(1):e213797.
50. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1344-55.
51. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendrolioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):337-43.
52. Keogh RJ, Aslam R, Hennessy MA, Coyne Z, Hennessy BT, Breathnach OS, et al. One year of procarbazine lomustine and vincristine is poorly tolerated in low grade glioma: a real world experience in a national neuro-oncology centre. *BMC Cancer.* 2021;21(1):140.
53. Taphoorn MJ, van den Bent MJ, Mauer ME, Coens C, Delattre JY, Brandes AA, et al. Health-related quality of life in patients treated for anaplastic oligodendrolioma with adjuvant chemotherapy: results of a European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(36):5723-30.
54. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, et al. Adjuvant and concurrent temozolamide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma

- (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021;22(6):813-23.
55. Yu Y, Villanueva-Meyer J, Grimmer MR, Hilz S, Solomon DA, Choi S, et al. Temozolomide-induced hypermutation is associated with distant recurrence and reduced survival after high-grade transformation of low-grade IDH-mutant gliomas. Neuro Oncol. 2021;23(11):1872-84.
56. Touat M, Li YY, Boynton AN, Spurr LF, Iorgulescu JB, Bohrson CL, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. Nature. 2020;580(7804):517-23.
57. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Vorasidenib: Voranigo® Filmtabletten, Stand: September 2025.
58. Servier. IDH-mutant diffuse Glioma Patient's Experience and Pathway – A qualitative study. Summary final report. 2024.
59. Dipasquale A, Franceschi E, Lombardi G, Simonelli M. Vorasidenib in IDH mutant WHO grade 2 gliomas: time to stop sitting on the fence? Neurooncol Adv. 2024;6(1):vdae003.
60. Rydén I, Carstam L, Gulati S, Smits A, Sunnerhagen KS, Hellstrom P, et al. Return to work following diagnosis of low-grade glioma: A nationwide matched cohort study. Neurology. 2020;95(7):e856-e66.
61. Lukacova S, Muhic A, Ström O, Johnsen M, Aubin C, Massetti M, et al. Evaluating work activity and societal burden in patients with grade 2 IDH-mutant glioma. Neuro-Oncology Practice. 2025:npaf092.
62. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frenay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. Eur J Neurol. 2010;17(9):1124-33.
63. McCaughan D, Roman E, Sheridan R, Hewison A, Smith AG, Patmore R, et al. Patient perspectives of 'Watch and Wait' for chronic haematological cancers: Findings from a qualitative study. Eur J Oncol Nurs. 2023;65:102349.
64. Zanotto A, Goodall K, Ellison M, McVittie C. 'Make Them Wonder How You Are Still Smiling': The Lived Experience of Coping With a Brain Tumour. Qualitative Health Research. 2023;33(7):601-12.
65. Claus EB, Walsh KM, Wiencke JK, Molinaro AM, Wiemels JL, Schildkraut JM, et al. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. Neurosurg Focus. 2015;38(1):E6.
66. Wu D, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):217.
67. 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]
68. 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?cfgidkey=649318>. [Zugriff am: 04.09.2025]
69. 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](https://www.fda.gov/medical-devices/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]
70. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM). 2024. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html. [Zugriff am: 08.09.2025]
71. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe (ICD-O-3), Zweite Revision 2019. Mit Aktualisierung vom 29.01.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-O-3/_node.html. [Zugriff am: 03.09.2025]
72. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
73. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
74. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009;118(4):469-74.
75. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendrolioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 2015;129(1):133-46.
76. Scherer M, Ahmeti H, Roder C, Gessler F, Jungk C, Pala A, et al. Surgery for Diffuse WHO Grade II Gliomas: Volumetric Analysis of a Multicenter Retrospective Cohort From the German Study Group for Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery.* 2020;86(1):E64-E74.
77. Delev D, Heiland DH, Franco P, Reinacher P, Mader I, Staszewski O, et al. Surgical management of lower-grade glioma in the spotlight of the 2016 WHO classification system. *J Neurooncol.* 2019;141(1):223-33.
78. Pala A, Nadji-Ohl M, Faust K, Ruckriegel S, Roder C, von der Brelie C, et al. Multicentric Registry Study on Epidemiological and Biological Disease Profile as Well as Clinical Outcome in Patients with Low-Grade Gliomas: The LoG-Glio Project. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2020;81(1):48-57.
79. Servier Deutschland GmbH. Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation für Vorasidenib. 2025.
80. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung (Stand: Juni 2025). 2025. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2025_q1/20250625_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2025_300dpi_barrierefrei.pdf. [Zugriff am: 04.09.2025]
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften

Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dabrafenib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr, niedriggradig (LGG)/ höhergradig (HGG) nach mind. 1 Vortherapie; Kombination mit Trametinib) vom 17. Oktober 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6862/2024-10-17_AM-RL-XII-XIIa_Trametinib_D-1056_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]

82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trametinib (malignes Gliom, BRAF-V600E-Mutation, ≥ 1 Jahr, niedriggradig (LGG)/ höhergradig (HGG) nach mind. 1 Vortherapie; Kombination mit Dabrafenib) vom 17. Oktober 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6862/2024-10-17_AM-RL-XII-XIIa_Trametinib_D-1056_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vorasidenib	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-13	1x täglich oral, kontinuierlich 40 mg	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^a					
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: 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 [1].</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [2, 3]</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Vorasidenib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [4], was zur Folge hat, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zVT gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V nicht erforderlich ist. Aufgrund dessen sind gemäß Anlage II, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA, auch keine Kosten zur zVT anzugeben [5]. In Tabelle 3-14 sind die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Vorasidenib aufgeführt.

Angaben zum Behandlungsmodus von Vorasidenib

Die empfohlene Dosierung von Vorasidenib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 40 mg einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da für diese Patientengruppe keine klinischen Daten vorliegen [2].

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird [2].

Die Dauer der Therapie ist von der Progression der Grunderkrankung bzw. der Verträglichkeit abhängig und ist damit patientenindividuell. Für die Dauer der Behandlung wird im Folgenden rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vorasidenib	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-13	365	1x täglich oral, kontinuierlich 40 mg	14.600 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a				
a: 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 [1].				
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: [2, 3]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Verbrauch von Vorasidenib

Die Angaben in Tabelle 3-15 sind der Fachinformation entnommen [2].

Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg erfolgt eine Einnahme von 40 mg einmal täglich pro Behandlungstag an 365 Behandlungstagen im Jahr. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 14.600 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)

Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vorasidenib	30 Filmtabletten à 40 mg 22.440,73 €	PZN 19725964	21.157,96 € (22.440,73 € - 1.281,00 € ^b - 1,77 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a			
Vorasidenib wird voraussichtlich am 15.11.2025 in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben zum Preis von Vorasidenib stammen aus unternehmensinternen Quellen.			
a: 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 [1].			
b: Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 SGB V von 7%.			
c: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V			
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-16 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapierechten Packungsgrößen dar. Diese beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Für Vorasidenib werden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis abgezogen:

- **Herstellerrabatt** nach § 130a Absatz 1 SGB V: 7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers
- **Apothekenabschlag** nach § 130 Absatz 1 SGB V: 1,77 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vorasidenib	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-13	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^a				
a: 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 [1].				
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Vorasidenib

Vor der Anwendung von Vorasidenib muss laut Fachinformation das Vorliegen einer *IDH1 R132-* oder *IDH2 R172-Mutation* bestätigt werden [2]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Mutationsstatus im Vorfeld und unabhängig von der Therapieentscheidung ermittelt. Bei Gliomen ist die Bestimmung des *IDH*-Mutationsstatus fester Bestandteil der Diagnostik (siehe Abschnitt 3.2.1) [6, 7]. Daher wird in Deutschland der *IDH*-Mutationsstatus regelhaft bei allen Patientinnen und Patienten mit Gliom unabhängig von der Therapieentscheidung ermittelt. Für die Therapie mit Vorasidenib fallen keine gesonderten Kosten an. Entsprechend werden dafür keine zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten veranschlagt.

Des Weiteren fallen bei der Behandlung mit Vorasidenib die Überwachung von Laborparametern wie die Bestimmung eines großen Blutbilds sowie Leberfunktionstests an [2]. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden in der Regel vom G-BA nicht abgebildet [8]. Für Vorasidenib wird angenommen, dass die anfallenden Untersuchungen im Rahmen des üblichen Behandlungsaufwands liegen. Für die Überwachung von Laborparametern werden daher keine zusätzlichen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend, da keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vorasidenib	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-13	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^a			
a: 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 [1].			
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vorasidenib	Zielpopulation gemäß Tabelle 3-13	257.421,85 €	-	-	257.421,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^a					
a: 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 [1].					
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: [3]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsbereichs, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulanten und stationären Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vorasidenib (Voranigo®) ist als Monotherapie für die Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogiomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, zugelassen [2].

Nachfolgend wird ausgeführt, welche Parameter die Versorgungsanteile von Vorasidenib in der betreffenden Zielpopulation beeinflussen können.

Gewicht

Für Jugendliche ab 12 Jahren liegt das mittlere Körpergewicht bei über 40 kg, zusätzlich sind Jugendliche ab 12 Jahren selten betroffen [9]. Das durchschnittliche Körpergewicht für Erwachsene liegt in der deutschen Bevölkerung bei 77,7 kg [10]. Es ist daher davon auszugehen, dass in der Praxis lediglich in Einzelfällen ein Körpergewicht unter 40 kg vorliegt und nicht mit relevanten Änderungen der Versorgungsanteile diesbezüglich zu rechnen ist.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation von Vorasidenib liegen folgende Gegenanzeigen für Patientinnen und Patienten innerhalb der Zielpopulation vor:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Für die betreffende Gruppe fehlen belastbare Informationen, um einen konkreten Anteil ermitteln zu können. Relevante Änderungen der Versorgungsanteile sind dadurch jedoch nicht zu erwarten.

Therapieabbrüche

In der Studie INDIGO brachen in der Zielpopulation 4,8% der Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und 1,2% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Therapie aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab (siehe Modul 4 A des vorliegenden Dossiers). Die Versorgungsanteile werden sich daher durch Therapieabbrüche nicht wesentlich verändern.

Ambulanter Versorgungsbereich

Eine Differenzierung nach ambulanten und stationären Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen. Vorasidenib wird jedoch oral verabreicht und es ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird.

Fazit

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Vorasidenib ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Derzeit kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Vorasidenib nicht erfolgen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnitts ergeben sich keine erheblichen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten. Es ist zu erwarten, dass einige Patientinnen und Patienten eine Dosisreduktion benötigen oder die Therapie mit Vorasidenib in Abhängigkeit des Therapieverlaufs aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen oder aufgrund eines Progresses der Krankheit beenden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Dosierung und zur zugelassenen Behandlungsdauer von Vorasidenib sowie zu Kontraindikationen wurden der Fachinformation entnommen. Die Berücksichtigung von zusätzlichen GKV-Kosten beruht auf der Fachinformation von Vorasidenib, tragenden Gründen des G-BA sowie deutschen Leitlinien. Angaben zu durchschnittlichen Körpermaßen stammen vom Statistischen Bundesamt. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 zitiert.

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Excel [3].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B, in Kraft getreten am 29. Mai 2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
2. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Vorasidenib: Voranigo® Filmtabletten, Stand: September 2025.
3. Servier Deutschland GmbH. Kostenberechnung - Abschnitt 3.3. 2025.
4. 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]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards (Version vom 20.03.2025). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2025-03-20_Anl2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
6. 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]
7. Wick; W. et al. Gliome, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien [Zugriff am: 17.09.2025]

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Epcoritamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) vom 4. April 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10368/2024-04-04_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-980_TrG.pdf. [Zugriff am: 17.09.2025]
9. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE). Gesundheitsverhalten und -gefährdungen - Unter-/Übergewicht - Tabelle (gestaltbar): Körpermaße der Bevölkerung (Jahr: 2017). 2017. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.startseite?p_uid=gast&p_aid=97706042&p_sprache=D. [Zugriff am: 01.08.2025]
10. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Stand 8. August 2025). 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 04.09.2025]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Fachinformation von Vorasidenib (Voranigo®) benennt die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [1]:

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs hat.

Vor der Einnahme von Voranigo® muss bei den Patienten eine Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132- oder eine Isocitrat-Dehydrogenase-2 (IDH2)-R172-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden. Das Vorliegen einer IDH1-R132- oder IDH2-R172-Mutation sollte mit einem CE-gekennzeichneten in-vitro-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck nachgewiesen werden. Ist kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar, sollte die IDH1-R132- oder IDH2-R172-Mutation mit einem alternativen validierten Test nachgewiesen werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Voranigo® bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 40 mg einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Für Patienten, die weniger als 40 kg wiegen, kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da für diese Patientengruppe keine klinischen Daten vorliegen.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Verpasste oder verspätete Einnahme

Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zur üblichen Zeit eingenommen wurde, sollte sie so bald wie möglich innerhalb von 6 Stunden nach der verpassten Dosis eingenommen werden. Die nächste Dosis sollte zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen werden.

Wenn eine Dosis um mehr als 6 Stunden versäumt wurde, sollte sie ausgelassen und die nächste Dosis zum regulären Zeitpunkt eingenommen werden.

Wenn eine Dosis erbrochen wurde, sollten keine Tabletten als Ersatz eingenommen werden. Die Tabletten sollten am folgenden Tag wie gewohnt eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung

Ein großes Blutbild und laborchemische Blutuntersuchungen, einschließlich der Leberenzyme, sollten vor Beginn der Behandlung, alle zwei Wochen während der ersten zwei Behandlungsmonate, dann einmal monatlich während der ersten zwei Jahre der Behandlung und danach je nach klinischer Indikation untersucht werden. Bei bestimmten Patienten kann eine häufigere und kontinuierliche Überwachung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion erforderlich sein. Die empfohlenen Dosisreduktionsstufen sind in Tabelle 3-21 angeführt.

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionsstufen

Dosis-Level	Dosierung und Zeitplan	Anzahl und Stärke der Tabletten
Anfangsdosis	40 mg einmal täglich	Eine 40 mg Tablette/einmal täglich
Erste Dosisreduktion	20 mg einmal täglich	Zwei 10 mg Tabletten/einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	10 mg einmal täglich	Eine 10 mg Tablette/einmal täglich

Die empfohlenen Dosisanpassungen von Voranigo® und die Behandlung von Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-22 aufgeführt.

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen für Voranigo® und Maßnahmen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Maßnahmen und Dosisanpassungen
Hepatotoxizität (Erhöhung von ALT oder AST) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Grad 1 ALT- oder AST-Erhöhung > ULN bis 3x ULN ohne gleichzeitigem Gesamtbilirubin >2 x ULN	Setzen Sie die Behandlung mit Voranigo® in der derzeitigen Dosierung fort. Überwachen Sie die Leberenzyme wöchentlich bis zur Erholung der Werte auf < Grad 1.

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Maßnahmen und Dosisanpassungen
	Grad 2 ALT oder AST >3 bis 5 x ULN <i>ohne</i> gleichzeitigem Gesamtbilirubin >2 x ULN	<p><u>Erstes Auftreten:</u> Unterbrechen Sie die Behandlung mit Voranigo® und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung der Werte auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert.</p> <p>Erholung innerhalb von ≤28 Tagen, Wiederaufnahme der Behandlung mit Voranigo® in der gleichen Dosierung.</p> <p>Erholung innerhalb von >28 Tagen, Wiederaufnahme der Behandlung mit Voranigo® in reduzierter Dosierung (siehe Tabelle 1).</p> <p><u>Wiederauftreten:</u> Unterbrechen Sie die Behandlung mit Voranigo® und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert und nehmen Sie dann die Behandlung mit Voranigo® in reduzierter Dosierung wieder auf (siehe Tabelle 3-21).</p>
	Grad 3 ALT oder AST >5 bis 20 x ULN <i>ohne</i> gleichzeitigem Gesamtbilirubin >2 x ULN	<p><u>Erstes Auftreten:</u> Unterbrechen Sie die Behandlung mit Voranigo® und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung der Werte auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert.</p> <p>Erholung innerhalb von ≤28 Tagen, Wiederaufnahme der Behandlung mit Voranigo® in reduzierter Dosierung (siehe Tabelle 1).</p> <p>Keine Erholung innerhalb von ≤28 Tagen, setzen Sie Voranigo® dauerhaft ab.</p> <p><u>Wiederauftreten:</u> Setzen Sie Voranigo® dauerhaft ab und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert.</p>
	Grad 2 oder 3 ALT oder AST >3 bis 20 x ULN <i>mit</i> gleichzeitigem Gesamtbilirubin >2 x ULN ohne klare alternative Erklärung ^b	Setzen Sie Voranigo® dauerhaft ab und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert.
	Grad 4 ALT oder AST >20 x ULN	Setzen Sie Voranigo® dauerhaft ab und überwachen Sie die Leberenzyme zweimal wöchentlich bis zur Erholung auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert.

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Maßnahmen und Dosisanpassungen
Andere Nebenwirkungen	Grad 3	<p><u>Erstes Auftreten:</u> Unterbrechen Sie die Behandlung mit Voranigo® bis zur Erholung der Werte auf \leq Grad 1 oder auf den Ausgangswert.</p> <p>Wiederaufnahme der Behandlung mit Voranigo® in reduzierter Dosierung (siehe Tabelle 3-21).</p> <p><u>Wiederauftreten:</u> Setzen Sie Voranigo® dauerhaft ab.</p>
	Grad 4	Setzen Sie Voranigo® dauerhaft ab.

Abkürzungen: ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; ULN = Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal)

a: Nebenwirkungen, eingestuft nach den gemeinsamen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des Nationalen Krebsinstituts (Common Terminology criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), Version 5.0.

b: Wenn eine alternative Ätiologie festgestellt wird, kann die Behandlung mit Voranigo® in reduzierter Dosierung (siehe Tabelle 3-21) nach Abklingen auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wird keine Dosisanpassung für Patienten ≥ 65 Jahre empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] >40 ml/min/1,73 m²) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Die Pharmakokinetik von Vorasidenib und dem Metaboliten AGI-69460 wurde bei Patienten mit einer eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² oder dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Vorasidenib sollte nicht bei Patienten mit einer eGFR ≤ 40 ml/min/1,73 m² oder bei dialysepflichtigen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit milder oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Die Pharmakokinetik von Vorasidenib und AGI-69460 wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Vorasidenib sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Daten bei Kindern im Alter von 12 bis <18 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Voranigo® ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Tabletten sollten einmal täglich etwa zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Patienten sollten mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme von Voranigo® keine Nahrung zu sich nehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Tabletten sollen im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Sie sollen nicht geteilt, zerkleinert oder gekaut werden, da keine Daten vorliegen, die eine ähnliche Bioverfügbarkeit des Arzneimittels bestätigen, wenn Tablettenmanipulationen vorgenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Vorasidenib behandelt wurden, wurden Erhöhungen der Leberenzyme, einschließlich Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST), um mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze (ULN) sowie eine Erhöhung des Gesamtbilirubins um mehr als das Zweifache der ULN berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei einem mit Vorasidenib behandelten Patienten wurden Leberversagen und Lebernekrose beobachtet, und bei einem weiteren mit Vorasidenib behandelten Patienten wurde eine Autoimmunhepatitis beobachtet.

Die Leberenzyme (einschließlich ALT, AST und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)) sowie das Gesamtbilirubin müssen vor Beginn der Behandlung, alle 2 Wochen während der ersten 2 Monate der Behandlung, dann einmal monatlich während der ersten 2 Jahre der Behandlung und danach nach klinischer Indikation kontrolliert werden. Bei ALT- oder AST-Erhöhungen \leq dem 3-fachen des ULN ist eine wöchentliche Überwachung in Betracht zu ziehen. Je nach Schweregrad der Leberenzym anomalien ist die Behandlung zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung dauerhaft abzubrechen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Karzinogenitätsrisiko

Tierversuche weisen möglicherweise auf ein potenzielles Karzinogenitätsrisiko hin (insbesondere in der Leber, siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es wurden noch keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt und die Daten zur langfristigen klinischen Sicherheit sind unzureichend. Daher kann ein Karzinogenitätsrisiko beim Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Vorasidenib kann den Fötus schädigen, wenn es von einer schwangeren Frau eingenommen wird. Es wird empfohlen, bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der

Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Frauen, die planen, ein Kind zu bekommen, sollte eine reproduktionsmedizinische Beratung empfohlen werden.

Vorasidenib kann die Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, daher wird die gleichzeitige Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation).

Männliche Patienten

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten sich vor der Behandlung über die Kryokonservierung von Sperma beraten lassen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vorasidenib wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) nicht belegt. Vorasidenib sollte bei Patienten mit vorbestehenden schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik und Sicherheit von Vorasidenib wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($eGFR \leq 40 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) oder dialysepflichtigen Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Vorasidenib sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Lactose

Voranigo® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu "natriumfrei".

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In in vitro Untersuchungen wurde gezeigt, dass Vorasidenib ein starker Induktor ist, der den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) aktiviert und die Plasmakonzentration gleichzeitig verabreichter Medikamente beeinflussen kann, die durch Enzyme oder Transporter metabolisiert oder transportiert werden, deren Expression durch PXR vermittelt wird.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Vorasidenib

Starke CYP1A2-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Vorasidenib mit starken CYP1A2-Inhibitoren (Fluvoxamin und Ciprofloxacin) kann die Vorasidenib-Plasmakonzentration erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren sollte vermieden werden, und während der Behandlung mit Vorasidenib sollten alternative Therapien in Betracht gezogen werden, die keine starken Inhibitoren von CYP1A2 sind.

In einer in vivo Arzneimittelinteraktionsstudie erhöhte die gleichzeitige Gabe von 20 mg Vorasidenib mit einem starken CYP1A2-Inhibitor (500 mg Ciprofloxacin zweimal täglich über 14 Tage) die maximale Plasmakonzentration von Vorasidenib (Cmax) um 29% und die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) um 153%.

Moderate CYP1A2-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Vorasidenib mit moderaten CYP1A2-Induktoren (Phenytoin und Rifampicin) kann die Vorasidenib-Plasmakonzentration verringern. Ziehen Sie während der Behandlung mit Vorasidenib alternative Therapien in Betracht, die keine moderaten CYP1A2-Induktoren beinhalten.

Magensäure reduzierende Mittel

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Vorasidenib nach gleichzeitiger Gabe von Vorasidenib mit dem Antazidum Omeprazol beobachtet.

Auswirkungen von Vorasidenib auf andere Arzneimittel

Cytochrom P450 (CYP)-Substrate mit enger therapeutischer Breite

Die gleichzeitige Gabe von Vorasidenib mit CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- oder CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Amitriptylin, Alfentanil, Carbamazepin, Ciclosporin, Dosulepin, Everolimus, Fentanyl, Fosphenytoin, Ifosfamid, Imipramin, Phenobarbital, Phenytoin, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus, Tamoxifen, Trimipramin, Valproinsäure und Warfarin) kann die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Substraten dieser Enzyme mit enger therapeutischer Breite sollte bei Patienten, die Vorasidenib einnehmen, vermieden werden.

Sensitive Substrate von CYP-Enzymen ohne enge therapeutische Breite

Die gleichzeitige Gabe von Vorasidenib mit sensitiven Substraten von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 ohne enge therapeutische Breite (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Bupropion, Buspiron, Celecoxib, Darunavir, Ibrutinib, Midazolam, Repaglinid, Saquinavir, Tipranavir und Triazolam) kann die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel verringern. Ziehen Sie während der Behandlung mit Vorasidenib alternative Therapien in Betracht, die keine sensitiven Substrate dieser Enzyme sind.

Wechselwirkungen mit Transportern

In vitro ist Vorasidenib ein Inhibitor des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei der Gabe von Vorasidenib zusammen mit BCRP-Substraten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rosuvastatin) ist Vorsicht geboten.

Hormonelle Verhütungsmittel

Vorasidenib kann die Konzentrationen von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, daher wird die gleichzeitige Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Behandlung mit Vorasidenib ein Schwangerschaftstest empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Da der Einfluss von Vorasidenib auf den Metabolismus und die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zweite Form der Empfängnisverhütung angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur wenige Daten über die Anwendung von Vorasidenib bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Toxizität für die embryo-fötale Entwicklung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Vorasidenib darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter oder männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vorasidenib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Das Stillen sollte während der Behandlung und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es sind keine Daten am Menschen zu den Auswirkungen von Vorasidenib auf die Fertilität vorhanden. Bei Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosisgabe an weiblichen und männlichen Tieren wurden Auffälligkeiten bei den Fortpflanzungsorganen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist nicht bekannt.

Patientinnen und Patienten, die planen, ein Kind zu bekommen, sollte eine reproduktionsmedizinische Beratung empfohlen werden, und Männer sollten sich vor der Behandlung über die Kryokonservierung von Sperma beraten lassen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vorasidenib hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vorasidenib (Voranigo®) unterliegt der Verschreibungspflicht und sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan zu Vorasidenib (Voranigo®) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Voranigo® identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Diese sind im EPAR Assessment Report von Vorasidenib veröffentlicht [3].

Tabelle 3-23 gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Lebertoxizität
Wichtige potenzielle Risiken	Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit Anwendung während der Schwangerschaft (Embryo-fötale Entwicklungstoxizität) QT-Verlängerung Karzinogenität
Wichtige fehlende Informationen	Anwendung während der Stillzeit Anwendung in der pädiatrischen Population ab 12 Jahren Langzeitsicherheit >12 Monate

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-24 aufgeführt.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Lebertoxizität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 sowie in den Abschnitten 2 und 4 der Gebrauchsinformation	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Fragebogen zu hepatischen Ereignissen
Wichtige potenzielle Risiken		
Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in den Abschnitten 4.4, 4.6 sowie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation	Keine
Anwendung während der Schwangerschaft (Embryo-fötale Entwicklungstoxizität)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in den Abschnitten 4.4, 4.5, 4.6 sowie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation	Keine
QT-Verlängerung	Keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus: Kumulative Zusammenfassung der Nebenwirkungen mit QT-Verlängerung im PSUR
Karzinogenität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Abschnitt 4.4	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Nicht-klinische Karzinogenitätsstudien
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung während der Stillzeit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Abschnitt 4.6 sowie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Anwendung in der pädiatrischen Population ab 12 Jahren	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in den Abschnitten 5.1, 5.2	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Klinische Studie an pädiatrischen Patienten nach Vorasidenib-Exposition Interim-Bericht : Q4/2029 Finaler Bericht: 12/2033
Langzeitsicherheit >12 Monate	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Kennzeichnung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Abschnitt 4.4	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Pivotal Phase-III-Studie AG881-C-004 (INDIGO) Finaler Bericht 04/2029
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 und Abschnitt 3.4.2 (Informationen zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen) wurden der Fachinformation von Vorasidenib (Voranigo®) entnommen [1]. Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Abschnitt 3.4.3) und die Angaben in Abschnitt 3.4.4 entstammen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [2] bzw. dem EPAR [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. European Medicines Agency (EMA). Voranigo: EPAR - Product Information. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vorangio-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 01.10.2025]
3. European Medicines Agency (EMA). Voranigo: EPAR - Assessment Report. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voranigo-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 01.10.2025]

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen wurden der aktuell gültigen Fachinformation entnommen [1].

In der aktuell gültigen Fachinformation sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen enthalten, die zur Anwendung von Vorasidenib erforderlich sind und derzeit nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus der Fachinformation von Vorasidenib werden durch den EBM abgebildet [1].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Als Quelle wurde die EBM-Version vom 3. Quartal 2025 herangezogen (<https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf>).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Vorasidenib: Voranigo® Filmtabletten, Stand: September 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezuglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	INDIGO (AG881-C-004)	CT.gov NCT04164901 [1] EU-CTR 2019-002481-13 [2] CTIS 2024-512961-15-00 [3]	Laufend	02.03.2023	Ja	[4]	344 ^b	9
2	AG881-C-002	CT.gov NCT02481154 [5]	Abgeschlossen	-	Ja	[6]	93	0
3	AG120-881-C-001	CT.gov NCT03343197 [7]	Abgeschlossen	-	Ja	[8]	40	0
4	AG881-C-001 ^c	CT.gov NCT02492737 [9]	Abgeschlossen	-	Ja	[10]	46	0
Gesamt							523	9
In Prozent (%)								1,7%
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								
b: Inkl. der japanischen Patientinnen und Patienten								
c: Studie an Personen mit malignen hämatologischen Erkrankungen								
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov. NCT04164901 - Titel: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of AG-881 in Subjects With Residual or Recurrent Grade 2 Glioma With an IDH1 or IDH2 Mutation. 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04164901>. [Zugriff am: 03.09.2025]
2. EU-CTR. 2019-002481-13 - Titel: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of AG-881 in Subjects With Residual or Recurrent Grade 2 Glioma With an IDH1 or IDH2 Mutation. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002481-13>. [Zugriff am: 03.09.2025]
3. CTIS. 2024-512961-15-00: AG881-C-004 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of AG-881 in Subjects With Residual or Recurrent Grade 2 Glioma With an IDH1 or IDH2 Mutation - Ongoing, recruitment ended. 2025. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512961-15-00>. [Zugriff am: 03.09.2025]
4. Servier. SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle - Studie INDIGO (AG881-C-004). 2025.
5. ClinicalTrials.gov. NCT02481154 - Titel: Study of Orally Administered AG-881 in Patients With Advanced Solid Tumors, Including Gliomas, With an IDH1 and/or IDH2 Mutation. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02481154>. [Zugriff am: 03.09.2025]
6. Servier. SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle - Studie AG881-C-002. 2025.
7. ClinicalTrials.gov. NCT03343197 - Titel: Study of AG-120 and AG-881 in Subjects With Low Grade Glioma. 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03343197?term=NCT03343197&rank=1>. [Zugriff am: 03.09.2025]
8. Servier. SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle - AG120-881-C-001. 2025.
9. ClinicalTrials.gov. NCT02492737 - Titel: Study of Orally Administered AG-881 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies With an IDH1 and/or IDH2 Mutation. 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02492737?term=NCT02492737%20&rank=1>. [Zugriff am: 03.09.2025]
10. Servier. SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle - AG881-C-001. 2025.