

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vorasidenib (Voranigo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer
Zusatznutzen, Patientengruppen mit
therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	40
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	50
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	69
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	70
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	109
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	110
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	110
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	114
4.3.1.3.1.2 Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT.....	116

4.3.1.3.1.3	Morbidität: Epileptische Anfälle – RCT	120
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Tumorwachstum: Tumolvolumen – RCT	127
4.3.1.3.1.5	Morbidität: Tumorwachstum: Tumorstadiumsrate – RCT	134
4.3.1.3.1.6	Morbidität: Tumorsprechen – RCT	138
4.3.1.3.1.7	Morbidität: Zeit bis zur nächsten Intervention – RCT	143
4.3.1.3.1.8	Morbidität: Zeit bis zur malignen Transformation – RCT	147
4.3.1.3.1.9	Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT	150
4.3.1.3.1.10	Morbidität: Krankheitssymptomatik (PGI) – RCT	155
4.3.1.3.1.11	Morbidität: Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) – RCT	163
4.3.1.3.1.12	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-Br – RCT	167
4.3.1.3.1.13	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	178
4.3.1.3.1.13.1	Gesamtfazit der Ergebnisse zur Sicherheit – RCT	180
4.3.1.3.1.13.2	Gesamtraten – RCT	181
4.3.1.3.1.13.3	UE von besonderem Interesse – RCT	184
4.3.1.3.1.13.4	Häufigste unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT	189
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	197
4.3.1.3.2.1	Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben	204
4.3.1.3.2.2	Morbidität: Epileptische Anfälle	205
4.3.1.3.2.3	Morbidität: Tumorwachstum: Tumolvolumen	207
4.3.1.3.2.4	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse	210
4.3.1.3.2.4.1	Gesamtraten	210
4.3.1.3.2.4.2	Häufigste unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	211
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	215
4.3.2	Weitere Unterlagen	216
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	216
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	216
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	216
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	217
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	220
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	220
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	221
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	222
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	222
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	223
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	224
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	224
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	224
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	225
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	225

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	225
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	226
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	226
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	227
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	227
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	228
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	247
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	248
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	248
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	248
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	248
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	248
4.6	Referenzliste.....	250
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		261
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		264
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		266
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		267
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		271
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		287
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen 1		313
Anhang 4-H : Ergänzende Unterlagen 2		314

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib gegenüber Placebo auf Endpunktebene (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023; SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-11: Behandlungsdauer der Interventionen in Monaten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte 07.03.2023; 06.09.2023, Safety Analysis Set)	92
Tabelle 4-12: Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt in Monaten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte 07.03.2023; 06.09.2023)	93
Tabelle 4-13: Zusammenfassung der nachfolgenden Therapien (FAS, Datenschnitt 07.03.2023).....	94
Tabelle 4-14: Übersicht über die dargestellten Endpunkte nach Datenschnitt aus der Studie INDIGO ^a	101
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Gesamtüberlebens.....	114
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-19: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens.....	116
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das progressionsfreie Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117

Tabelle 4-21: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	118
Tabelle 4-22: Operationalisierung von epileptischen Anfällen.....	120
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für epileptische Anfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-24: Rücklaufquoten für epileptische Anfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	122
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Rate der epileptischen Anfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	124
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Rate der epileptischen Anfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023).....	125
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Tumorzvolumens	127
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Tumorzvolumen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen [MWD]) auf Basis von MMRM des prozentualen Tumorzvolumens (in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	129
Tabelle 4-30: Operationalisierung der Tumorzvolumenwachstumsrate	134
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Tumorzvolumenwachstumsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Tumorzvolumenwachstumsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	136
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Tumorzvolumenansprechens	138
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Tumorzvolumenansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Tumorzvolumenansprechen nach Bewertung des BIRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	140
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens nach Bewertung des BIRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	141
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Dauer der Tumorkontrolle nach Bewertung des BIRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	142
Tabelle 4-38: Operationalisierung der Zeit bis zur nächsten Intervention	143
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur nächsten Intervention in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Intervention aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	145
Tabelle 4-41: Operationalisierung der Zeit bis zur malignen Transformation.....	147
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur malignen Transformation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zur malignen Transformation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	148
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Gesundheitszustands	150
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	152
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	153
Tabelle 4-48: Operationalisierung der Krankheitssymptomatik (PGI)	155
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Krankheitssymptomatik (PGI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für PGI-S, PGI-F und PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	157
Tabelle 4-51: Ergebnisse für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023) – Patientinnen und Patienten ohne Verschlechterung	158
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf mindestens 3 Punkte des PGI-F aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	159
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	159
Tabelle 4-54: Operationalisierung der neurokognitiven Funktion	163
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	164
Tabelle 4-57: Ergebnisse für neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	165
Tabelle 4-58: Operationalisierung des FACT-Br	167
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den FACT-Br in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für den FACT-Br aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	170
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Br aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	171
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Br aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023)	174
Tabelle 4-63: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	178

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	181
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023).....	184
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	184
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	185
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023).....	189
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% oder die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	193
Tabelle 4-71: UE, die zum Therapieabbruch führten nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	194
Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	198
Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte (Datenschnitte 07.03.2023; 06.09.2023).....	200
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben (BIRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	204
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Rate der epileptischen Anfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	205
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Tumorzellen (in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	207
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	210
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023).....	211
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% oder die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und mindestens 1%	

der Patientinnen und Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	214
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	217
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	217
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	218
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	219
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	221
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	222
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	222
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	223
Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	225
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	225
Tabelle 4-91: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib gegenüber Placebo auf Endpunktebene (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023; SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	229
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	247
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INDIGO	272
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INDIGO	288

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)	80
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Bewertung des BIRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023).....	119
Abbildung 4-4: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für das Tumolvolumen (in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	132
Abbildung 4-5: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für das Tumolvolumen (in mm ³) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	133
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur nächsten Intervention aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	146
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023).....	154
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf mindestens 3 Punkte des PGI-F aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	160
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte des PGI-S (Gliom) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	161
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte des PGI-S (neurokognitive Funktion) RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	161
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte des PGI-S (epileptische Anfälle) RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023).....	162
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 30 Punkte des FACT-Br (total) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	172
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 06.09.2022).....	173
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte der FACT-BrS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023).....	173

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 30 Punkte des FACT-Br (total) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023)	175
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023)	176
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte der FACT-BrS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023)	176
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	182
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	182
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	183
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	183
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (Alaninaminotransferase erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	186
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (Aspartataminotransferase erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	187
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (Alaninaminotransferase erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	187
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Alaninaminotransferase erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	188
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Aspartataminotransferase erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	188
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (BIRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Tumorgroße zu Baseline (IWSR) (≥ 2 cm) (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)	205
Abbildung 4-28: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für das Tumolvolumen (in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose (frontal) (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023) .	208

Abbildung 4-29: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für das Tumervolumen (in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose (nicht-frontal) (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023).....	209
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse für Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023).....	212
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse für Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	213
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Art der letzten Operation (Teilresektion oder Biopsie) (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)	213
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Untersuchung (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Alter (≥ 40 Jahre) (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023).....	215
Abbildung 4-34: Patientenfluss der Studie INDIGO (Datenschnitt: 07.03.2023).	286

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssysteme
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR(1)	Autoregressives Modell erster Ordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATRX	Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome, X-linked
BIRC	Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (Blinded Independent Review Committee)
BMI	Body Mass Index
CDKN2A/B	Zyklusabhängige Kinaseinhibitoren 2A und 2B
CGH	Vergleichende genomische Hybridisierung (Comparative Genomic Hybridization)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-19
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom P450
C1D1	Zyklus 1 Tag 1 (Cycle 1 Day 1)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database

Abkürzung	Bedeutung
EOT	Abschluss-Visite (End-of-Treatment)
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens
EQ-5D-5L	EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen mit fünfstufiger Skala
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
FACT-BrS	Subskala zu spezifischen Aspekten primärer Hirntumore des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FAS	Full-Analysis-Set
FISH	Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-Being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life
IA2	Interimanalyse 2
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IEC	Institutional Ethics Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status Scale)
LPPS	Lansky Play-Performance Scale
LS-MW	Least-Squares-Mittelwert
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Gemischtes Modell für die Analyse wiederholter Messungen (Mixed-Effects Model Repeat Measures)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Personen in der Analyse
n	Anzahl der Personen mit einem Ereignis
N.B.	Nicht berechenbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PCV	Procarbazin, Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (Lomustin), Vincristin
PFS	Progressionsfreies Überleben
PGI	Patient Global Impression
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-F	Patient Global Impression of Frequency
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PPS	Per-Protocol-Set
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
QTcF	QT-Intervall nach der Fridericia-Formel
Q1/Q3	1. Quartil/3. Quartil

Abkürzung	Bedeutung
RANO-LGG	Response Assessment in Neuro Oncology – Low-Grade Glioma
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety-Analysis-Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales/familiäres Wohlbefinden (Social/Family Well-Being)
TERT	Telomerase-Reverse-Transkriptase
TGR	Tumorstwachstumsrate (Tumor Growth Rate)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNI	Zeit bis zur nächsten Intervention (Time to Next Intervention)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal)
UK	United Kingdom
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1p19q	Chromosomenarme 1p und 19q

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.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib als Monotherapie für die Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, auf Basis von randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCT) anhand patientenrelevanter Endpunkte nachzuweisen.

Bei Vorasidenib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [1], 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. Servier legt im vorliegenden Dossier dennoch vollständige Nachweise zur Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib vor. In einer Beratung hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für das vorliegende Anwendungsgebiet „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt, nachfolgend als Watch-and-Wait-Strategie bezeichnet. Mit der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie INDIGO liegt eine RCT von Vorasidenib im Vergleich zu einer Watch-and-Wait-Strategie (als Placebo operationalisiert) vor. Diese wird zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden im vorliegenden Dossier alle verfügbaren RCT zu Vorasidenib im Anwendungsgebiet identifiziert. Als Datenquellen dienten firmeninterne Datenbanken von Servier, die Internetseite des G-BA sowie systematische Recherchen in den in der Dossiervorlage geforderten Literaturdatenbanken und Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken. Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken EMBASE (Excerpta Medica Database), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) und Cochrane – Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Des Weiteren wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS), Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) durchsucht.

Als relevant in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde die randomisierte, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie INDIGO (AG881-C-004).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation von potenziell relevanten Studien mit Vorasidenib sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie INDIGO wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Dabei wurden für jeden patientenrelevanten Endpunkt potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte adressiert.

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte wurden als direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden für den Großteil der Endpunkte Ereigniszeitanalysen verwendet. Ausnahmen bildeten die binären Analysen zum Tumoransprechen sowie die Analysen zur Tumorwachstumsrate, das Tumolvolumen und epileptische Anfälle. Für epileptische Anfälle wurde ein negativ binomiales Regressionsmodell verwendet, um die Rate und das Rate Ratio der epileptischen Anfälle zu berechnen.

Für die Ereigniszeitanalysen wurde das Hazard Ratio (HR) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie ein p-Wert berechnet und angegeben. Die Medianwerte der Überlebensdauern wurden, wenn berechenbar, inklusive 95%-KI dargestellt. Die grafische Darstellung von Überlebenszeitanalysen erfolgte unter Verwendung von Kaplan-Meier-Kurven. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen wurden für die unerwünschten Ereignisse (UE) spezifische Ereigniszeitanalysen durchgeführt.

Für kontinuierliche Endpunkte (Tumolvolumen, Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EQ-5D VAS), epileptische Anfälle und FACT-Br) wurde der Behandlungseffekt anhand der Differenz der Least-Squares-Mittelwerte (LS-MW) für die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert ermittelt. Dies erfolgte mit einem gemischten Modell für die Analyse wiederholter Messungen (MMRM), das alle Daten berücksichtigte. Für die Tumorwachstumsrate wurde der Effekt durch ein lineares Modell mit gemischten Effekten berechnet. Für dichotome Effektivvariablen, wie z. B. beim Tumoransprechen, wurden das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet.

Für die Untersuchung potenzieller Effektmodifikationen wurden Interaktionsanalysen durchgeführt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als Hinweis auf Effektmodifikation gewertet. In diesem Fall wurden die Ergebnisse für den betreffenden Endpunkt und Subgruppe präsentiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib wird die Zulassungsstudie INDIGO herangezogen. Die Studie INDIGO ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sie dient zur Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Vorasidenib gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Gliom Grad-2 nach Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO-Grad 2) mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. Bei den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet entspricht eine Behandlung mit Placebo einer Watch-and-Wait-Strategie. Die Studienpopulation der Studie INDIGO bildet das vorliegende Anwendungsgebiet adäquat ab und die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Vorasidenib entspricht der Komparator der vom G-BA festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse sowie die Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens entsprechend dem Vorgehen in den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) befinden sich in Tabelle 4-1. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem aktuellen bewertungsrelevanten Datenschnitt zum 07.03.2023 für alle Mortalitäts-, Morbiditäts- sowie Lebensqualitätsendpunkte sowie zum 06.09.2023 für die Sicherheitsendpunkte. Die Ergebnisse des vorherigen älteren Datenschnitts (primärer Datenschnitt zum 06.09.2022) sind konsistent mit den Ergebnissen des neuen Datenschnitts und bestätigen damit die Robustheit der beobachteten Effekte.

Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib gegenüber Placebo auf Endpunktebene (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023; SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Endpunkt	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer ^b : Vorasidenib versus Placebo [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median in Monaten [95%-KI] ^a			
	Vorasidenib	Placebo		
Mortalität, Datenschnitt: 07.03.2023				
Gesamtüberleben	Es trat 1 Todesfall bis zum Datenschnitt vom 07.03.2023 auf.			Kein Zusatznutzen
Mortalität/Morbidität, Datenschnitt: 07.03.2023				
Progressionsfreies Überleben (BIRC)	54/168 (32,1) N.B. [22,11; N.B.]	104/163 (63,8) 11,37 [11,10; 13,86]	HR: 0,35 [0,25; 0,49] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer ^b : Vorasicidenib versus Placebo [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median in Monaten [95%-KI] ^a			
	Vorasicidenib	Placebo		
Morbidität, Datenschnitt: 07.03.2023				
Epileptische Anfälle				
Rate der epileptischen Anfälle	53/168 (31,5) Rate epileptische Anfälle pro Personenjahr 4,4 [2,0; 9,4]	55/163 (33,7) Rate epileptische Anfälle pro Personenjahr 12,5 [5,5; 28,4]	Rate Ratio: 0,35 [0,12; 0,99] 0,0472	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rate der epileptischen Anfälle (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall)	53/54 (98,1) Rate epileptische Anfälle pro Personenjahr 18,2 [8,4; 39,5]	55/56 (98,2) Rate epileptische Anfälle pro Personenjahr 51,2 [22,9; 114,8]	Rate Ratio: 0,36 [0,14; 0,89] 0,0263	
Tumorstadium				
Tumorstadium in % (gesamte Beobachtungszeit)	163/168 LS-MW (SE) -1,0 (3,11)	159/163 LS-MW (SE) 46,5 (3,69)	ΔLS-MW -47,5 [-56,16; -38,90] <0,0001 Hedges' g -0,8 [-1,35; -0,25] 0,0045	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Tumorstadiums- rate (BIRC)	167/168 (99,4) Mittlere prozentuale Änderung pro 6 Monate [95%-KI] -1,3 [-3,2; 0,7]	161/163 (98,8) Mittlere prozentuale Änderung pro 6 Monate [95%-KI] 14,4 [12,0; 16,8]	Differenz der Wachstumsrate 15,9% [12,6; 19,3] <0,001	
Tumorstadium				
Tumorstadium				
Objektives Ansprechen (BIRC)	20/168 (11,9)	4/163 (2,5)	RR: 4,88 [1,70; 14,03] 0,0009	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer des objektiven Ansprechens (BIRC)	20/168 (11,9) N.B. [11,07; N.B.]	4/163 (2,5) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: N.B. [N.B.; N.B.] 0,3008	
Dauer der Tumorkontrolle (BIRC)	156/168 (92,9) N.B. [24,9; N.B.]	148/163 (90,8) 11,0 [8,4; 12,0]	HR: 0,31 [0,21; 0,45] <0,0001	

Endpunkt	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer ^b : Vorasicidenib versus Placebo [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median in Monaten [95%-KI] ^a			
	Vorasicidenib	Placebo		
Zeit bis zur nächsten Intervention				
Zeit bis zur nächsten Intervention	28/168 (16,7) N.B. [N.B., N.B.]	78/163 (47,9) 20,11 [17,54; 27,10]	HR: 0,25 [0,16; 0,40] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur malignen Transformation				
Zeit bis zur malignen Transformation	Eine maligne Transformation trat bis zum Datenschnitt vom 07.03.2023 bei 8 Personen auf (6 Personen im Vorasicidenib-Arm, 2 Personen im Placebo-Arm).			Kein Zusatznutzen
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte				
EQ-5D VAS	39/168 (23,2) N.B. [N.B.; N.B.]	31/163 (19,0) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 1,17 [0,73; 1,89] 0,5123	Kein Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik mittels PGI-C; Patientinnen und Patienten ohne Verschlechterung				
PGI-C	125/168 (74,4)	106/163 (65,0)	RR: 1,14 [0,99; 1,32] 0,0646	Kein Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik mittels PGI-F; Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf mindestens 3 Punkte				
PGI-F	1/168 (0,6) N.B. [N.B.; N.B.]	0/163 (0,0) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: N.B. [N.B.; N.B.] 0,3613	Kein Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik mittels PGI-S; Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte				
PGI-S Gliom	1/168 (0,6) N.B. [N.B.; N.B.]	1/163 (0,6) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,82 [0,05; 13,06] 0,8858	Kein Zusatznutzen
PGI-S Neurokognitive Funktion	0/168 (0,0) N.B. [N.B.; N.B.]	0/163 (0,0) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: N.B. [N.B.; N.B.] N.B.	
PGI-S Anfälle	0/168 (0,0) N.B. [N.B.; N.B.]	1/163 (0,6) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: N.B. [0,00; N.B.] 0,2733	

Endpunkt	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer ^b : Vorasidenib versus Placebo [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median in Monaten [95%-KI] ^a			
	Vorasidenib	Placebo		
Neurokognitive Funktion mittels Cogstate Battery Tests				
Die Ergebnisse wurden für beide Studienarme deskriptiv dargestellt. Es erfolgt keine Ableitung des Zusatznutzens anhand dieser Daten. Bezüglich der Ergebnisse für neurokognitive Funktion mittels Cogstate Battery Tests sind für keinen der fünf Tests Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Datenschnitt: 07.03.2023				
FACT-Br; Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 30 Punkte				
FACT-Br (total)	19/168 (11,3) N.B. [N.B.; N.B.]	20/163 (12,3) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,74 [0,39; 1,41] 0,3570	Kein Zusatznutzen
FACT-Br (total) (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall)	7/54 (13,0) N.B. [22,2; N.B.]	14/56 (25,0) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,44 [0,18; 1,12] 0,0767	
FACT-G; Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte				
FACT-G	30/168 (17,9) N.B. [N.B.; N.B.]	29/163 (17,8) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,82 [0,49; 1,37] 0,4438	Kein Zusatznutzen
FACT-G (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall)	12/54 (22,2) N.B. [21,9; N.B.]	16/56 (28,6) N.B. [16,6; N.B.]	HR: 0,72 [0,33; 1,56] 0,4057	
FACT-BrS; Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte				
FACT-BrS	14/168 (8,3) N.B. [N.B.; N.B.]	21/163 (12,9) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,54 [0,27; 1,08] 0,0759	Kein Zusatznutzen
FACT-BrS (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall)	5/54 (9,3) N.B. [N.B.; N.B.]	12/56 (21,4) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 0,33 [0,11; 0,96] 0,0332	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

In der Studie INDIGO trat bis zum Datenschnitt vom 07.03.2023 nur ein einziger Todesfall auf (Vorasicidenib-Arm). Ein HR ist somit nicht berechenbar.

Bei Patientinnen und Patienten mit diffusen IDH-mutierten Gliomen WHO-Grad 2 liegt das mittlere Überleben bei ca. zehn Jahren [2]. Aufgrund dieser vergleichsweise hohen Lebenserwartung war nicht damit zu rechnen, dass sich in der geplanten Laufzeit der Studie INDIGO ein Effekt für das Gesamtüberleben zeigt.

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

Mortalität/Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung oder Tod aus jeglicher Ursache. Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie INDIGO durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC) beurteilt. Die Beurteilung des BIRC basiert auf modifizierten radiologischen RANO-LGG (Response Assessment in Neuro Oncology – Low-Grade Glioma)-Kriterien. Darüber hinaus wurde das progressionsfreie Überleben durch das ärztliche Prüfpersonal nach modifiziertem RANO-LGG-Kriterien beurteilt. Hier flossen in die Bewertung neben dem radiologischen Befund auch Informationen zum klinisch-neurologischen Status der Patientinnen und Patienten sowie zum Kortikosteroidverbrauch mit ein [3]. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird das progressionsfreie Überleben nach Bewertung des BIRC herangezogen.

Die Erhebung entspricht den Vorgaben der Deutschen Leitlinie und ist somit als adäquat für den Deutschen Versorgungsalltag zu betrachten. Diffuse IDH-mutierte Gliome WHO-Grad 2 zeigen Überlebenszeiten von ca. zehn Jahren [2]. Bei onkologischen Erkrankungen mit einer so hohen Lebenserwartung kann es problematisch sein, im Rahmen von klinischen Studien den Einfluss einer einzelnen Intervention auf das Gesamtüberleben zu bestimmen. Die Besonderheit der langen Überlebenszeiten in dieser onkologischen Indikation kann durch die Verwendung des progressionsfreien Überlebens als Studienendpunkt adressiert werden. Durch die darüber hinaus bestehende Korrelation zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben (gezeigt in den Studien EORTC 26951 und RTOG 9402 für Oligodendrogliome [4, 5]) stellt das progressionsfreie Überleben eine adäquate Alternative zum Gesamtüberleben und damit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für das progressionsfreie Überleben gemäß BIRC war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie INDIGO statistisch signifikant zugunsten von Vorasidenib gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,49]; $p < 0,0001$). Dies entspricht einer Risikoreduktion für das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 65% unter Vorasidenib. Diese Ergebnisse sind konsistent mit dem früheren, primären Datenschnitt der Studie vom 06.09.2022, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten unterstrichen wird. Auch das progressionsfreie Überleben gemäß ärztlichem Prüfpersonal bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Vorasidenib in der Hauptanalyse. Durch die Therapie mit Vorasidenib wird das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert. Das Risiko für einen Progress wird durch Vorasidenib um mehr als die Hälfte reduziert und die Zeit bis zum Progress deutlich hinausgezögert.

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

Morbidität

Epileptische Anfälle

Die Häufigkeit und die Schwere von epileptischen Anfällen wurden in der Studie INDIGO über tägliche Einträge in ein Anfallstagebuch erfasst. In der Studie INDIGO durften Patientinnen und Patienten bei Einschluss keine unkontrollierten Anfälle aufweisen. Unkontrollierte Anfälle sind per Definition: epileptische Anfälle, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen und drei erfolglose Behandlungen mit Antiepileptika einschließlich mindestens eines Kombinationspräparates aufweisen. Das heißt, falls bei Patientinnen und Patienten eine Anfallssymptomatik bestand, musste diese medikamentös kontrollierbar gewesen sein. Zur Analyse des Endpunkts wurden die Raten der Anfälle in den Behandlungsgruppen verglichen.

Epileptische Anfälle stellen die häufigste Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit WHO-Grad 2 Gliomen dar [2, 6-9]. Die Belastung durch epileptische Anfälle ist ein wesentlicher Faktor für die Patientinnen und Patienten, der die Lebensqualität mit am stärksten negativ beeinflusst [10, 11]. Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen können in ihrem beruflichen und privaten Alltag stark eingeschränkt sein. Im Hinblick auf ihre Mobilität werden Betroffene aufgrund fehlender Kraftfahreignung vor Herausforderungen gestellt. Bedingt durch ein erhöhtes Verletzungsrisiko kann darüber hinaus die Ausübung bestimmter Berufe erschwert sein. Des Weiteren verzichten Patientinnen und Patienten vielfach auf verschiedene Freizeitaktivitäten, unter anderem aufgrund eines erhöhten Ertrinkungsrisikos [12].

In der Studie INDIGO traten unter Placebo mehr als dreimal so viele epileptische Anfälle auf als unter Vorasidenib. Im Vorasidenib-Arm wurden von 53 Personen insgesamt 1.541 epileptische Anfälle, im Placebo-Arm wurden von 55 Personen dagegen insgesamt 5.124 epileptische Anfälle berichtet. Die Rate an epileptischen Anfällen lag für Vorasidenib mit 4,4 pro Personenjahr erheblich niedriger als für Placebo mit 12,5 pro Personenjahr. Der Vorteil für Vorasidenib gegenüber Placebo hinsichtlich der Rate an epileptischen Anfällen pro Personenjahr war statistisch signifikant (Rate Ratio [95%-KI]: 0,35 [0,12; 0,99]; $p=0,0472$). Dabei zeigten Patientinnen und Patienten, welche mit Vorasidenib behandelt wurden, eine um 65% niedrigere Rate an epileptischen Anfällen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten unter Placebo.

Dieser erhebliche Vorteil zugunsten von Vorasidenib konnte durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt werden, in der nur Patientinnen und Patienten betrachtet wurden, welche überhaupt von epileptischen Anfällen betroffen waren (Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode). Für die Rate der epileptischen Anfälle zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vorasidenib gegenüber Placebo (Rate Ratio [95%-KI] 0,36 [0,14; 0,89]; $p=0,0263$). Die Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ist für Patientinnen und Patienten der Sensitivitätsanalyse unter Vorasidenib somit um 64% niedriger als im Placebo-Arm.

Der beträchtliche Vorteil von Vorasidenib ist besonders hervorzuheben, da der signifikante Effekt auf die Anfallssymptomatik trotz der uneingeschränkten Anpassung der spezifischen antiepileptischen Medikation zu beobachten war.

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

Tumorstadium (Tumorstadium, Tumorstadiumsrate)

Zur Beurteilung des Tumorstadiums wurde das Tumorstadium und die Tumorstadiumsrate betrachtet. Als Hauptanalyse für die Veränderung des **Tumorstadiums** wurde im vorliegenden Dossier die prozentuale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert herangezogen. Die **Tumorstadiumsrate** wurde in der Studie INDIGO als die prozentuale Veränderung des Tumorstadiums alle sechs Monate während der Behandlung operationalisiert.

Die Tumorstadiumsrate ist ein etablierter klinischer Endpunkt für den klinischen Nutzen bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Gliomen. Veränderungen im Tumorstadium können mithilfe der Tumorstadiumsrate frühzeitig erfasst werden. In einzelnen Studien stellte sich die Tumorstadiumsrate als ein statistisch signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Gliomen dar [13]. Zusätzlich konnte für die Tumorstadiumsrate eine signifikante Assoziation mit der Zeit bis zur nächsten Intervention festgestellt werden [13].

Eine Verringerung oder Stabilisierung des Tumorstadiums bzw. eine Verlangsamung des Tumorstadiums hat daher für die Patientinnen und Patienten unmittelbare Vorteile: Zum einen wird das Auftreten belastender Symptome hinausgezögert, zum anderen wird die Behandlung mit aggressiven Therapien verzögert. In einer anderen Indikation wurde der Endpunkt Veränderung des Tumorstadiums in der Vergangenheit vom G-BA bereits als patientenrelevant erachtet [14].

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

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

Vorasidenib sowie zur Tumorwachstumsrate vor und nach Behandlungsbeginn mit Vorasidenib oder Placebo bestätigen diesen deutlichen Vorteil einer Behandlung mit Vorasidenib gegenüber Placebo.

Die Daten der Studie INDIGO verdeutlichen zudem den Einfluss des Tumolvolumens auf patientenrelevante Symptome. Anhand der Daten der Studie INDIGO wurde eine **Korrelationsanalyse** durchgeführt, welche eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Größe des Tumors und der Häufigkeit von epileptischen Anfällen zeigt. Diese Korrelation unterstreicht sowohl den Vorteil für den Endpunkt epileptische Anfälle als auch die direkte Patientenrelevanz des Endpunkts Tumolvolumen. Eine Zunahme der Größe des Tumors ist für die Patientinnen und Patienten durch eine Zunahme von epileptischen Anfällen direkt spürbar.

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

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

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem objektiven Ansprechen, der Dauer des objektiven Ansprechens sowie der Sensitivitätsanalyse Dauer der Tumorkontrolle. Das Tumoransprechen wurde in der Studie INDIGO nach modifizierten RANO-LGG-Kriterien durch ein BIRC bewertet. Das objektive Ansprechen ist definiert über ein komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen (Minor Response) als bestes Gesamtansprechen. Die Dauer des objektiven Ansprechens ist bei Patientinnen und Patienten mit objektivem Ansprechen definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen (komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen) bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache. Die Dauer der Tumorkontrolle ist bei Patientinnen und Patienten mit komplettem, partiellem oder geringfügigem Ansprechen sowie Patientinnen und Patienten mit stabiler Erkrankung definiert als die Zeit vom ersten kompletten, partiellen, geringfügigen Ansprechen oder stabiler Erkrankung bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache.

Von unheilbaren primären Hirntumoren betroffene Personen leben mit der ständigen Angst vor einem Rezidiv [15]. Für die betroffenen Patientinnen und Patienten hat ein Ansprechen auf die Therapie eine wichtige psychologische Komponente. Eine Stabilisierung oder Abnahme der Tumormasse kann mit einer Linderung von Symptomen einhergehen. Eine bestehende Symptomatik kann sich durch das Ansprechen auf die Therapie verbessern oder stabilisieren, oder eine Verschlechterung der Symptomatik kann hinausgezögert werden. Zusätzlich nimmt ein erfolgreiches Ansprechen den Patientinnen und Patienten die Sorge vor einem Rezidiv.

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

Die Tumoransprechrate für Vorasidenib erscheint auf den ersten Blick mit 11,9% niedrig. Dies ist damit zu begründen, dass in der Operationalisierung des objektiven Ansprechens eine stabile

Erkrankung nicht berücksichtigt wurde. Der Wirkmechanismus von Vorasidenib zielt jedoch unter anderem auf eine Hemmung des Tumorwachstums und einer Stabilisierung der Erkrankung ab. In der Sensitivitätsanalyse zur Dauer der Tumorkontrolle (Disease Control Status) wird eine stabile Erkrankung berücksichtigt. Die **Dauer der Tumorkontrolle** betrug im Median 11,0 Monate unter Placebo, für Vorasidenib war der Median zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung hingegen noch nicht berechenbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Vorasidenib (HR [95%-KI]: 0,31 [0,21; 0,45]; $p < 0,0001$). Die positiven Ergebnisse der Tumorkontrolle verdeutlichen den Vorteil von Vorasidenib hinsichtlich des Tumoransprechens.

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

Zeit bis zur nächsten Intervention

Die Zeit bis zur nächsten Intervention war operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der ersten folgenden Antitumorthherapie (einschließlich Vorasidenib bei Patientinnen und Patienten mit Cross-over) oder Tod aus jeglicher Ursache. Durch das Protokoll der Studie INDIGO erfolgte keine Einschränkung der Folgetherapien. Jederzeit konnten Patientinnen und Patienten, die laut ärztlichem Prüfpersonal eine Folgetherapie benötigten, jegliche Therapie wie z. B. Chemotherapie, Radiotherapie oder Operation erhalten.

Zur Behandlung diffuser IDH-mutierter Gliome WHO-Grad 2 stehen neben der Möglichkeit einer Watch-and-Wait-Strategie nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Falls ein Patient dafür geeignet ist, kommen im Wesentlichen eine Strahlentherapie allein oder gefolgt von einer zytotoxischen (teils intravenösen) Chemotherapie in Frage. Mögliche therapiebedingte Nebenwirkungen können Patientinnen und Patienten stark belasten und in ihrem beruflichen und privaten Alltag beeinträchtigen [16, 17]. So kann eine Radiochemotherapie zudem negative Langzeitfolgen für die neurokognitive Funktion der Betroffenen haben und die maligne Transformation des Tumors begünstigen [18, 19]. Therapiebedingte Langzeiteffekte sind in Anbetracht der hohen Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes besonders kritisch zu betrachten. Auch der G-BA sieht in einer Verzögerung einer Behandlung mit einer zytotoxischen (meist intravenösen) Chemotherapie in onkologischen Indikationen grundsätzlich eine Patientenrelevanz [20-22]. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Therapieoptionen mit ihren jeweiligen Limitationen besteht ein hoher Bedarf an neuartigen Therapien, die eine Behandlung mit aggressiveren Therapien möglichst lange hinauszögern können.

In der Studie INDIGO haben insgesamt 28 Patientinnen und Patienten (16,7%) im Vorasidenib-Arm eine nachfolgende Antitumorthherapie begonnen. Im Placebo-Arm war dies mit 47,9% bei deutlich mehr Patienten und Patientinnen der Fall (78 Patientinnen und Patienten). Für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention zeigte sich entsprechend ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vorasidenib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 0,25 [0,16; 0,40]; $p < 0,0001$). In der Studie INDIGO verringerte sich damit die Wahrscheinlichkeit eine weitere Intervention zu erhalten unter Vorasidenib um 75%. Die

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

In der Studie INDIGO war Cross-over von Placebo auf Vorasidenib nach einem zentral bestätigten Progress erlaubt. Da in der Hauptanalyse auch der Wechsel auf Vorasidenib als Folgetherapie einfluss, wurde für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention eine ergänzende Analyse durchgeführt, unter der Annahme, dass die Option für ein Cross-over zu Vorasidenib nicht möglich war, um eine potenzielle Verzerrung der Hauptanalyse zu adressieren. Auch in dieser Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Vorasidenib gegenüber Placebo für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention, was das positive Ergebnis für Vorasidenib in der Hauptanalyse bestätigt.

Zusätzlich zeigt sich der Stellenwert von Vorasidenib als neue Therapie bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Gliom WHO-Grad 2 dadurch, dass bis Januar 2024 insgesamt 153 Patientinnen und Patienten von Placebo zu Vorasidenib gewechselt sind, einschließlich 83 Patientinnen und Patienten, die nach der Entblindung der Studie zu Vorasidenib gewechselt sind [23]. Dies verdeutlicht den Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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

Zeit bis zur malignen Transformation

Die Zeit bis zur malignen Transformation war operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum histopathologischen Nachweis einer malignen Transformation nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals.

Unter einer malignen Transformation versteht man bei Gliomen vom WHO-Grad 2 das Fortschreiten zu einem Tumor des WHO-Grades 3 oder 4. Die maligne Transformation führt zu einer intensiveren Behandlung, erhöhter Morbidität und vorzeitigem Tod [24, 25].

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die EQ-5D VAS, als Bestandteil des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen mit fünfstufiger Skala (EQ-5D-5L), ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands eines Patienten.

In der Studie INDIGO zeigte sich im Vorasidenib-Arm bei 39 Patientinnen und Patienten (23,2%) eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte, während 31 Patientinnen und Patienten (19,0%) im Placebo-Arm eine ähnliche Verschlechterung erlebten. Die Zeit bis zur Verschlechterung konnte in beiden Armen nicht statistisch differenziert werden (HR [95%-KI]: 1,17 [0,73; 1,89]; p=0,5123). Im Vergleich mit Placebo zeigt sich keine Beeinträchtigung des Gesundheitszustands durch Vorasidenib.

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

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

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie INDIGO mittels Patient Global Impressions (PGI) erhoben.

Die PGI stellen standardisierte, indikationsübergreifende Erhebungsinstrumente dar, die in verschiedenen Indikationen validiert wurden [26-28]. Durch die PGI-Messinstrumente können die von Patientinnen und Patienten direkt wahrgenommenen Veränderungen des Gesundheitszustands (PGI-C), die Symptomschwere (PGI-S) sowie die Häufigkeit von Symptomen (PGI-F) erfasst und beurteilt werden.

Die **PGI of Change (PGI-C)** erfasst die wahrgenommene Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands auf einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel schlechter“ bis „sehr viel besser“).

Die **PGI of Frequency (PGI-F)** erfasst die wahrgenommene Häufigkeit der epileptischen Anfälle auf einer 4-Punkte-Skala (von „keine“ bis „sehr häufig“).

Die **PGI of Severity (PGI-S)** erfasst die wahrgenommene Schwere der Symptome (Gliom-Symptome, neurokognitive Funktion und Krampfanfälle). Die Bewertung der Patientinnen und Patienten erfolgt dabei jeweils auf einer 4-Punkte-Skala von "keine" bis "schwer".

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

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

Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests)

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

Bei der Cogstate Battery handelt es sich um eine standardisierte und validierte Testbatterie, die von den Studienteilnehmenden computergestützt absolviert wird. Kognitive Beeinträchtigungen gehören zu den typischen, mit einer Gliom-Erkrankung einhergehenden Symptomen. Einbußen in der kognitiven Leistungsfähigkeit erschweren den Patientinnen und Patienten die Bewältigung des Alltags und können zur Verringerung des Selbstwertgefühls führen. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Br)

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

- $\text{FACT-General (FACT-G)} = \text{PWB} + \text{SWB} + \text{EWB} + \text{FWB}$
- FACT-Brain Subskala (FACT-BrS)
- $\text{FACT-Br (FACT-Br [total])} = \text{FACT-BrS} + \text{FACT-G}$

Die Verbesserung bzw. die Erhaltung der Lebensqualität stellt für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung ein wesentliches Grundanliegen der Therapie dar [29]. Somit haben Patientinnen und Patienten in einer nicht-kurativen Therapiesituation wie sie im vorliegenden Anwendungsgebiet gegeben ist, bereits einen patientenrelevanten Nutzen, wenn keine Verschlechterung ihrer Lebensqualität eintritt. Patientinnen und Patienten mit einem IDH-mutierten Astrozytom oder Oligodendrogliom erkranken häufig im erwerbsfähigen mittleren Lebensalter und die verbleibende Lebenserwartung ist hoch [2, 30-32]. Zum Zeitpunkt der Diagnose steht für viele Betroffene die Lebensqualität gegenüber einer

Verlängerung des Überlebens im Vordergrund [33]. Der Erhalt der Lebensqualität ist für Patientinnen und Patienten bei der Therapieentscheidung somit von besonderer Bedeutung.

In der Studie INDIGO zeigte sich eine Verschlechterung des **FACT-Br (total)** um mindestens 30 Punkte gegenüber Baseline bei 19 Patientinnen und Patienten (11,3%) im Vorasidenib-Arm und bei 20 Patientinnen und Patienten (12,3%) im Placebo-Arm. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung konnte in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant differenziert werden.

Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte im **FACT-G** wurde im Vorasidenib-Arm bei 30 Patienten (17,9%) im Vergleich zu 29 Patientinnen und Patienten (17,8%) im Placebo-Arm beobachtet. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Für die **FACT-BrS**, die spezifische Aspekte für primäre Hirntumore berücksichtigt, zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte im Vorasidenib-Arm bei 14 Patienten (8,3%) um im Placebo-Arm bei 21 Patientinnen und Patienten (12,9%). Auch in diesem Fall konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Über alle Skalen hinweg zeigt sich jedoch ein numerischer Vorteil für die Patienten und Patientinnen unter Vorasidenib-Behandlung gegenüber denen unter Placebo-Behandlung.

Für den Endpunkt epileptische Anfälle wurde in der Studie INDIGO ein beträchtlicher Vorteil für Vorasidenib gezeigt. Durch eine ergänzende Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität soll dargestellt werden, dass sich dieser Vorteil zusätzlich in einer Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Bei Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode (entsprechend der Population bereits zuvor für epileptische Anfälle dargestellten Sensitivitätsanalyse) liegt für die FACT-BrS, die spezifische Aspekte für primäre Hirntumore berücksichtigt, ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Vorasidenib gegenüber Placebo (HR [95%-KI] 0,33 [0,11; 0,96]; $p=0,0332$) vor. Dieser statistisch signifikante Vorteil für Vorasidenib in der FACT-BrS hinsichtlich spezifischer Aspekte für primäre Hirntumore bestätigt, dass die niedrigere Rate der epileptischen Anfälle unter Vorasidenib auch eine deutlich spürbare Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen bewirkt.

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

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

Sicherheit

In der Studie INDIGO wurden die Anteile an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines UE analysiert. Die Betrachtung des Zusatznutzens von Vorasidenib beruht auf Auswertungen, bei denen auch Ereignisse eingeschlossen sind, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein könnten. Die Sicherheitsendpunkte gelten daher – analog zum Vorgehen des IQWiG – als Mischung aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den UE ist zu berücksichtigen, dass in der Studie INDIGO eine aktive und wirksame Substanz gegen Placebo verglichen wurde.

Die UE einer Therapie können die Patientinnen und Patienten sowohl physisch als auch psychisch stark belasten und zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Daher stellt eine Verringerung von Nebenwirkungen auch gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [34] eine patientenrelevante Zielgröße dar.

Vorasidenib weist eine gute Verträglichkeit auf und so zeigten sich für die Gesamtrate der UE, der schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und der Therapieabbrüche aufgrund eines UE in der Studie INDIGO keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Beachtenswert ist die geringe Abbruchrate von 4,8% unter Vorasidenib, die sich nur geringfügig von der Abbruchrate unter Placebo mit 1,2% unterscheidet. Insgesamt waren die UE in der Studie INDIGO überwiegend von niedrigem Grad und durch Dosisanpassungen oder durch supportive Therapien gut kontrollierbar.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Vorasidenib ergaben sich hinsichtlich der Gesamtrate zu den UE von besonderem Interesse (HR [95%-KI]: 4,65 [2,06; 10,49]; $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis beruht auf erhöhten Laborwerten bei den Leber-Transaminasen, was sich auch in den entsprechenden System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) widerspiegelt. Veränderte Leberwerte kommen generell häufig vor. Die Veränderung nur eines Wertes ist dabei wenig aussagekräftig; sind hingegen mehrere Werte verändert, kann dies auf einen Leberschaden hindeuten. Veränderte Leberwerte sind für die Patientinnen und Patienten in der Regel nicht unmittelbar spürbar [35]. In Bezug auf Blutgerinnungsstörungen, die ein typisches Symptom für Leberschäden sein können [35], zeigten sich in der Studie INDIGO keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch wurden keine negativen Auswirkungen auf den Gesundheitszustand oder die Lebensqualität unter Vorasidenib gegenüber Placebo beobachtet. Auf die Abbruchraten wirkt sich dies ebenfalls nicht statistisch signifikant aus. Somit ist davon auszugehen, dass die beobachteten Ergebnisse bei Laborparametern nicht als patientenrelevant zu werten sind. Die in der Studie INDIGO aufgetretenen erhöhten Leberwerte waren vorübergehend und konnten mit supportiver Therapie, Dosisanpassungen oder Abbruch der Therapie kontrolliert werden. Permanente Leberschäden traten nicht auf. Es wird daher für die UE von besonderem Interesse kein geringerer Nutzen für Vorasidenib abgeleitet.

Vorasidenib weist insgesamt ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Auftretende UE sind in der Praxis gut handhabbar. Zur Risikominimierung wurde in die Fachinformation der Hinweis auf eine regelmäßige Überwachung der Leberwerte aufgenommen sowie eine Empfehlung für entsprechende Dosismodifikationen bei erhöhten Leberwerten [36].

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studie INDIGO ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Vorasidenib gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie, operationalisiert als Placebo-Behandlung, bei Patientinnen und Patienten mit Gliom WHO-Grad 2 mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, untersucht. Mit der Studie INDIGO liegen Ergebnisse von Vorasidenib vor, die im Hinblick auf die Studienqualität und Validität der Endpunkte eine hohe Validität und Aussagekraft besitzen.

Bei diffusen Gliomen WHO-Grad 2 handelt es sich um eine langsam progrediente, jedoch in der Regel tödlich verlaufende Erkrankung, welche nur palliativ behandelt werden kann. Mit Vorasidenib steht erstmals seit mehr als zwei Jahrzehnten ein neuer Wirkstoff in der Indikation der IDH-mutierten diffusen Gliome vom erwachsenen Typ 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 einer IDH-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, eine hoch-wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption dar. Im primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens zeigte Vorasidenib eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie, wobei das Risiko für einen Progress um 65% reduziert wurde, was eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung bedeutet. Dies entspricht einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Bei Patientinnen und Patienten mit Gliom stellt die Belastung durch epileptische Anfälle ein schwerwiegendes Symptom dar, das die Lebensqualität stark beeinträchtigt. Vorasidenib zeigte deutliche Vorteile in Bezug auf den patientenberichteten Morbiditätsendpunkt, die epileptischen Anfälle. Obwohl die Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO eine jederzeit anpassbare Therapie mit Antiepileptika erhielten, trat im Placebo-Arm über den gesamten Behandlungszeitraum mehr als dreimal so viele epileptische Anfälle auf als unter Vorasidenib (1.541 vs. 5.124). Die Rate der epileptischen Anfälle zeigte zudem einen statistisch

signifikanten Vorteil für Vorasidenib in der Gesamtpopulation. Die Symptomlast aller Patientinnen und Patienten wird durch eine Behandlung mit Vorasidenib hinsichtlich epileptischer Anfälle beträchtlich reduziert. In einer ergänzenden Analyse für die konkret von Anfällen betroffenen Patientinnen und Patienten zeigte sich der vorteilhafte Effekt von Vorasidenib auf die epileptischen Anfälle noch deutlicher. In dieser Patientengruppe konnte die Studie INDIGO zusätzlich eine deutlich spürbare und statistisch signifikante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität zeigen.

Weiterhin werden diese positiven Ergebnisse durch die Vorteile beim Tumorzustand, der Tumorzustandswachstumsrate und dem Tumorzustandsansprechen unterstützt. Die Ergebnisse der Studie INDIGO belegen, dass die Behandlung mit Vorasidenib zu einer Stabilisierung bzw. Reduktion des Tumorzustandsvolumens im Vergleich zu einer Zunahme des Tumorzustandsvolumens im Placebo-Arm führt und somit durch Vorasidenib eine Verbesserung der Krankheitskontrolle erreicht wird. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Tumorzustandsvolumen und der Häufigkeit von epileptischen Anfällen unterstreicht sowohl die Ergebnisse der Analysen der epileptischen Anfälle als auch die direkte Patientenrelevanz des Endpunkts Tumorzustandsvolumen.

Des Weiteren verringerte eine Behandlung mit Vorasidenib in der Studie INDIGO die Wahrscheinlichkeit, eine weitere Intervention zu erhalten, gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie um 75%. Zwei Jahren nach Randomisierung war für 80,3% der Patientinnen und Patienten aus dem Vorasidenib-Arm noch keine Folgetherapie erforderlich [3].

Mit Vorasidenib bleibt die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhalten, sowie deren Fähigkeit Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen, da das Tumorzustandswachstum kontrolliert, der Progress und etwaige beeinträchtigende Folgetherapien hinausgezögert werden. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Lebenserwartung im vorliegenden Anwendungsgebiet von großer Bedeutung. Bei Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen wird unter Vorasidenib eine deutlich spürbare und statistisch signifikante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität durch die niedrigere Rate der epileptischen Anfälle erzielt.

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

Vorasidenib deckt damit den hohen therapeutischen Bedarf für das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dokuments. Als einzige, zugelassene spezifisch gegen mutierte IDH-1- und IDH-2-Enzyme gerichtete Therapie im Anwendungsgebiet bietet Vorasidenib eine gut verträgliche und

hoch-wirksame Alternative zu einer Watch-and-Wait-Strategie und die Möglichkeit, das Fortschreiten der Erkrankung und die Behandlung mit einer aggressiven Radiochemotherapie hinauszuzögern. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) ist Vorasidenib seit dem 06.08.2024 zugelassen [37] und wird in den international anerkannten National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Behandlungsleitlinien bereits als Therapieoption der ersten Wahl für Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Grad 2 Astrozytomen und Oligodendrogliomen bei gutem Allgemeinzustand, unabhängig vom Resektionsausmaß, wenn nach chirurgischer Intervention keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie bevorzugt wird, genannt [38].

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

Nach Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekte resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Vorasidenib (Voranigo®) gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie in der vorliegenden Indikation ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib als Monotherapie für die Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, nachzuweisen.

Bei Vorasidenib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [1], 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. Servier legt im vorliegenden Dossier dennoch vollständige Nachweise zur Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib vor.

Patientenpopulation

Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg mit überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-

R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen [36].

Intervention

Die empfohlene Dosierung von Vorasidenib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren beträgt 40 mg einmal täglich bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg [36].

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung von der Patientin oder vom Patienten nicht mehr vertragen wird [36].

Vergleichstherapie

Aufgrund der Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zVT gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V nicht erforderlich. In einer Beratung hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt [39]. Es werden daher vorzugsweise Studien mit diesem Komparator für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Mit der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie INDIGO liegt eine randomisierte und kontrollierte Studie von Vorasidenib im Vergleich zu einer Watch-and-Wait-Strategie (als Placebo operationalisiert) vor. Diese wird zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Endpunkte

Es müssen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien in den in Betracht kommenden Studien berichtet werden:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand von RCT, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Studiendauer

Die Studiendauer unterliegt keiner Einschränkung, soll aber eine adäquate Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte erlauben.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign, Publikationstyp und die Studiendauer; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-2.

Für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die in Tabelle 4-2 definierten Einschlusskriterien herangezogen. Bei der jeweiligen Fragestellung wurde entsprechend IQWiG-Methodik das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zutrifft bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorliegt [40].

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Population	Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg mit überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen	Patientinnen und Patienten mit anderen Erkrankungen; Patientinnen und Patienten <12 Jahren; Patientinnen und Patienten ohne vorherige Operation; Patientinnen und Patienten mit ausschließlich anderen bzw. ohne Mutationen	A1 andere Population
Intervention	Vorasidenib, oral verabreicht <u>Dosierung:</u> 40 mg einmal täglich (Filmtablette) bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg ^a <u>Behandlungsdauer:</u> Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.	Andere Therapien; Andere Behandlungsschemata; Kombinationstherapien	A2 andere Intervention
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung ^b	-	A3 andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE 	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte Studien	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	A6 andere Studiendauer

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Publikations- typ	Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse in Registereinträgen verfügbar	Andere Publikationsarten, (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Conference Abstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar. In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert werden.	A7 anderer Publikations- typ
<p>a: Eine Dosis von 50 mg Vorasidenib täglich als unbeschichtete Tablette ist bioäquivalent zu einer 40 mg Filmtablette. Diese Dosierung wird daher ebenfalls berücksichtigt.</p> <p>b: In einer Beratung hat der G-BA für die vorliegende Patientenpopulation „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt [39]. Es werden daher vorzugsweise Studien mit diesem Komparator für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche soll RCT identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen geeignet sind. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT wird über die Suchplattform Ovid in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Cochrane - Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- EMBASE (Embase Classic+Embase)
- MEDLINE (Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®).

Es werden ausschließlich validierte Filter verwendet. Für EMBASE und MEDLINE wird der RCT-Filter nach Wong 2006 – Strategy Minimizing Difference between Sensitivity and Specificity – gewählt [41]. Für jede einzelne Datenbank wird eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Generelle Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) werden nicht vorgenommen.

Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um in der Suche alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vorasidenib für die frühe Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov
- EU-CTR
- CTIS

Die Suchstrategien werden an das jeweilige Register angepasst: generelle Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) werden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die Studienregister sind inklusive der Anzahl resultierender Treffer in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wurde in den folgenden Studienergebnisdatenbanken nach Ergebnisberichten zu relevanten Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden:

- Clinical Data Suchportal der EMA
- AMIce

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wurde auf der Internetseite des G-BA nach Dokumenten aus der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu bereits anderweitig identifizierten relevanten Studien gesucht. Es wurden die Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie G-BA-Beschlüsse einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation nach anderweitig nicht verfügbaren Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen durchsucht. Dabei werden vor allem die Listen der eingeschlossenen Studien in den Modulen 4 nach den bereits anderweitig identifizierten Studien geprüft und relevante Quellen in Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche, Abfrage der Studienregister und Studienergebnisdatenbanken und Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte Dokumente) wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien, begründet ausgeschlossen. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie INDIGO wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene

systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bilden die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da es sich bei der Studie INDIGO um eine RCT handelt, wird im Folgenden die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie des ärztlichen Personals
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Studie INDIGO werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und auf Endpunktebene sind in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die bezüglich der gegebenen Fragestellung relevanten Studie INDIGO, bei der es sich um eine RCT handelt, werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

In Anhang 4-E erfolgt die Beschreibung für RCT gemäß den Punkten 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements und der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n)

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie INDIGO hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

Demografie

- Alter zu Baseline (Mittelwert [MW]±Standardabweichung [SD], Median, Spanne, Alterskategorien)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Abstammung (amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner vs. weiß vs. andere vs. nicht berichtet)
- Abstammung entsprechend Subgruppenkategorien (weiß vs. nicht weiß vs. nicht berichtet)
- Ethnie (hispanisch/lateinamerikanisch vs. nicht hispanisch/lateinamerikanisch vs. nicht berichtet)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)
- Body Mass Index (BMI) (MW±SD, Median, Spanne)

Krankheitscharakteristika

- Histomorphologischer/molekularpathologischer Subtyp (Oligodendrogliom vs. Astrozytom)
- 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert)
- Homozygote Deletion von zyklinabhängigem Kinaseinhibitor 2A (CDKN2A) (vorhanden vs. nicht vorhanden)
- Karnofsky-Leistungsskala (100 vs. 90-80 vs. 70-60)
- Zeit von der ersten Diagnose bis zur Randomisierung (MW±SD, Median, Spanne)
- Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm)

- Tumorwachstum vor der Behandlung (MW \pm SD, Median, Spanne, <4 mm/Jahr vs. 4-<8 mm/Jahr vs. \geq 8 mm/Jahr)
- Anzahl vorherige Operationen aufgrund von Gliomen (0 vs. 1 vs. \geq 2)
- Art der letzten Operation (Komplettresektion vs. Teilresektion oder Biopsie)
- Zeit von der letzten Operation bis zur Randomisierung (MW \pm SD, Median, Spanne und <2 Jahre vs. 2-<4 Jahre vs. \geq 4 Jahre)
- Lateralität bei Erstdiagnose (links vs. rechts vs. bilateral)
- Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose (frontal vs. nicht-frontal)
- IDH1 positiv (R132C vs. R132G vs. 132H vs. R132L vs. R132S)
- IDH2 positiv (R172G vs. R172K vs. R172M vs. R172S vs. R172W)
- O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Promoter-Status (methyliert vs. nicht methyliert vs. unbekannt vs. nicht berichtet)
- Telomerase-Reverse-Transkriptase (TERT)-Promoter-Mutation (ja vs. nein vs. unbekannt vs. nicht berichtet)
- Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome, X-linked (ATRX)-Mutation (ja vs. nein vs. unbekannt vs. nicht berichtet)
- p53-Mutation (ja vs. nein vs. unbekannt vs. nicht berichtet)

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib erfolgt mittels der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Mortalität/Morbidität

- Progressionsfreies Überleben

Morbidität

- Epileptische Anfälle
- Tumorwachstum
 - Tumolvolumen
 - Tumorwachstumsrate (TGR)

- Tumoransprechen
 - Objektives Ansprechen
 - Komplettes oder partielles Ansprechen
 - Dauer des objektiven Ansprechens
 - Dauer des kompletten oder partiellen Ansprechens
- Zeit bis zur nächsten Intervention (TTNI)
- Zeit bis zur malignen Transformation
- Gesundheitszustand
 - EQ-5D VAS
- Krankheitssymptomatik
 - PGI-C
 - PGI-F
 - PGI-S
- Neurokognitive Funktion
 - Cogstate Battery Test – International Shopping List Test (Verbales Lernen)
 - Cogstate Battery Test – Detection Test (Psychomotorische Funktion)
 - Cogstate Battery Test – One Back Test (Arbeitsgedächtnis)
 - Cogstate Battery Test – Identification Test (Reaktionszeit)
 - Cogstate Battery Test – Groton Maze Learning Test (Exekutive Funktion)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-Br
 - FACT-Br (total)
 - FACT-G
 - FACT-BrS

Sicherheit

- UE

Mortalität (Gesamtüberleben (OS))

Das Gesamtüberleben war in der Studie INDIGO als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert.

Das Gesamtüberleben beschreibt die Überlebensdauer der Erkrankten. Die Validität dieses Endpunkts ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die AM-NutzenV beschreibt die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevanten therapeutischen Effekt [34].

Bei Patientinnen und Patienten mit diffusen IDH-mutierten Gliomen WHO-Grad 2 liegt das mittlere Überleben bei ca. zehn Jahren [2]. Aufgrund dieser vergleichsweise hohen Lebenserwartung lassen sich Therapieeffekte in Bezug auf das Gesamtüberleben in klinischen Studien nur bei sehr langer Studienlaufzeit abbilden. Somit sind Studienergebnisse zum Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Umständen von begrenzter Aussagekraft.

Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie INDIGO als die Zeit zwischen Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung (gemäß BIRC nach modifiziertem RANO-LGG) oder Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Als Sensitivitätsanalyse wurde das progressionsfreie Überleben durch das ärztliche Prüfpersonal anhand der modifizierten RANO-LGG beurteilt. Die Tumorbewertungen fanden bis Behandlungszyklus 37 alle 12 Wochen bis zur Progression statt. Ab Behandlungszyklus 37 wurden die Tumorbewertungen alle sechs Monate für die nächsten zwei Jahre und danach jährlich bis zur Progression durchgeführt.

Das progressionsfreie Überleben wird neben dem Gesamtüberleben und dem krankheitsfreien Überleben von der EMA als ein valider primärer Endpunkt für klinische Studien in der Onkologie angesehen, da ein verlängertes progressionsfreies Überleben generell einen Nutzen für die Betroffenen bedeutet. Die Guideline-Revision des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) begründet die klinische Relevanz und Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens damit, dass das Hinauszögern der Verschlechterung der Symptomatik und des Beginns einer Folgetherapie, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen kann, für die Patientin oder den Patienten von hoher Bedeutung ist [42]. Die radiologische Beurteilung des progressionsfreien Überlebens wird anhand von modifizierten RANO-LGG-Kriterien durch BIRC vorgenommen. Dies entspricht den methodischen Empfehlungen der EMA. Zusätzlich wird mit der Verwendung der modifizierten RANO-LGG-Kriterien zur Beurteilung des Progresses durch das ärztliche Prüfpersonal eine standardisierte und einheitliche Beurteilung der Tumore gewährleistet, die auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht [2, 3, 43]. Durch das ärztliche Prüfpersonal werden anhand der RANO-LGG-Kriterien zusätzlich zu den radiologischen Befunden auch Informationen zum klinisch-neurologischen Status der Patientinnen und Patienten sowie zum Kortikosteroidverbrauch einbezogen [2]. Das vom ärztlichen Prüfpersonal erhobene progressionsfreie Überleben anhand der RANO-LGG-Kriterien berücksichtigt daher direkt patientenrelevante Parameter für die Progressbewertung. Der Endpunkt ist insgesamt als valide einzuschätzen.

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens zur Folge. Die Studien EORTC 26951 und RTOG 9402 haben gezeigt, dass das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen und Patienten mit einem Oligodendrogliom mit dem Gesamtüberleben korreliert [4, 5]. Des Weiteren geht die Bestätigung einer Progression des Tumors mit einer Verschlechterung des Befindens und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten einher.

Zusätzlich stellt die Angst vor dem Fortschreiten einer Tumorerkrankung eine wesentliche Belastung für die Betroffenen dar. Patientinnen und Patienten, die von einem Rückfall bzw. Progress des Tumors erfahren, sind starken psychosozialen Belastungen ausgesetzt [44]. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Progress und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Dies gilt besonders für Patientinnen und Patienten mit unheilbaren Krankheiten, wie es im vorliegenden Anwendungsgebiet der Fall ist.

Bei Patientinnen und Patienten mit diffusem IDH-mutiertem Gliom WHO-Grad 2 führt ein radiologisch festgestellter Krankheitsprogress zu einer Neubewertung der patientenindividuellen Behandlungsstrategie, was gleichbedeutend mit einer erneuten Operation und der Einleitung einer aggressiven Radiotherapie und darauffolgender Chemotherapie mit entsprechenden Nebenwirkungen sein kann. Sowohl durch den Tumorprogress mit Raumforderung im Gehirn als auch durch die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen werden bei Patientinnen und Patienten Gliom-Symptome wie Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, fokale neurologische Anfälle, motorische Ausfälle bis hin zum Abbau kognitiver Leistungen beobachtet [45]. Bereits vor dem radiologischen Nachweis eines Progresses kann es bei Patientinnen und Patienten mit Gliom zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Leistung kommen [46]. Ein zentrales Ziel der palliativen Tumorthherapie besteht darin, ein erneutes Rezidiv oder den Progress des Residualtumors und das Auftreten der tumorassoziierten Symptome sowie eine daraus resultierende notwendige Folgetherapie mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen hinauszuzögern. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von onkologischen Arzneimitteln.

Bei onkologischen Erkrankungen mit einer vergleichsweise hohen Lebenserwartung wie diffusen IDH-mutierten Gliomen WHO-Grad 2 kann es problematisch sein, im Rahmen von klinischen Studien den Einfluss einer einzelnen Intervention auf das Gesamtüberleben zu bestimmen. Die langen Überlebenszeiten in dieser onkologischen Indikation können durch die Verwendung des progressionsfreien Überlebens als Studienendpunkt berücksichtigt werden.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird das progressionsfreie Überleben daher als patientenrelevanter Endpunkt erachtet.

Morbidität: Epileptische Anfälle

Die Häufigkeit und die Schwere von epileptischen Anfällen wurden in der Studie INDIGO über tägliche Einträge in einem Anfallstagebuch erfasst. Die Patientinnen und Patienten vermerkten die Anzahl der epileptischen Anfälle, die am vorangegangenen Kalendertag aufgetreten waren, sowie den Schweregrad des schwersten epileptischen Anfalls des Vortages auf einer Skala von 1 (nicht schlimm) bis 10 (so schlimm, wie man es sich nur vorstellen kann). Des Weiteren wurde jede Art von Bewusstseinsverlust aufgrund von Anfällen notiert. Die Einträge wurden im Rahmen der Studienvisiten überprüft.

Die Erfassung von epileptischen Anfällen mittels von Patientinnen und Patienten bzw. Betreuungspersonen geführten Tagebüchern entspricht den Empfehlungen der EMA gemäß der

Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Epileptic Disorders [47]. Studien bei Patientinnen und Patienten ohne Hirntumore haben gezeigt, dass mittels Tagebüchern eine zuverlässige Erhebung der Anfälle erfolgen kann: Es wurde eine Übereinstimmung von bis zu 81% zwischen den von den Patientinnen und Patienten bzw. ihren Betreuungspersonen erinnerten und den tatsächlich stattgefundenen Anfällen festgestellt [48].

Epileptische Anfälle stellen ein charakteristisches Hauptsymptom bei Patientinnen und Patienten mit Gliom dar und sind insbesondere bei niedrig-gradigen Gliomen häufig Anlass für die Diagnose der Erkrankung (siehe Modul 3 A) [6-9]. Selbst nach operativer Entfernung des Tumorgewebes treten bei rund einem Viertel der Betroffenen mit einem IDH-mutierten niedrig-gradigen Gliom noch epileptische Anfälle auf [49]. Das Auftreten von epileptischen Anfällen sowie die Nebenwirkungen der erforderlichen antiepileptischen Medikation, die zur Kontrolle der Anfälle benötigt wird, können die Betroffenen stark belasten und in ihrem privaten und beruflichen Alltag einschränken [48]. Die Belastung durch epileptische Anfälle ist ein wesentlicher Faktor für die Patientinnen und Patienten, der die Lebensqualität mit am stärksten negativ beeinflusst [10, 11]. Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen können in ihrem beruflichen und privaten Alltag stark eingeschränkt sein. Im Hinblick auf ihre Mobilität werden Betroffene aufgrund fehlender Kraftfahreignung vor Herausforderungen gestellt. Bedingt durch ein erhöhtes Verletzungsrisiko kann darüber hinaus die Ausübung bestimmter Berufe erschwert sein. Des Weiteren verzichten Patientinnen und Patienten vielfach auf verschiedene Freizeitaktivitäten, unter anderem aufgrund eines erhöhten Ertrinkungsrisikos [12].

Als patientenberichteter Endpunkt werden epileptische Anfälle grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. In der vorliegenden Indikation werden epileptische Anfälle vom G-BA explizit unter den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten aufgeführt. Dies ist der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 12.05.2022 zu entnehmen [50]. Auch in anderen mit epileptischen Anfällen verbundenen Indikationen wird eine Reduktion der Häufigkeit mittels Anfallstagebüchern erhobener epileptischer Anfälle vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [51].

Morbidität: Tumorwachstum (Tumolvolumen und Tumorwachstumsrate)

Zur Bewertung des Tumorwachstums werden die Veränderungen im Tumorwachstum und in der Tumorwachstumsrate berücksichtigt. Die Veränderung des **Tumolvolumens** wurde im vorliegenden Dossier als prozentuale Veränderung operationalisiert. Als Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich die volumetrische (dreidimensionale) Veränderung des Tumolvolumens in Kubikmillimeter (mm³) dargestellt. Die Bestimmung des Tumolvolumens wurde durch das BIRC durchgeführt. Die **Tumorwachstumsrate** wurde in der Studie INDIGO als die prozentuale Veränderung des Tumorwachstums alle sechs Monate während der Behandlung operationalisiert. Unter Annahme eines exponentiellen Wachstums⁵ wurde die

⁵ Bei Gliomen wird bei einer zweidimensionalen Messung über den Durchmesser ein lineares Wachstum beobachtet [52]. Im Volumen entspricht dies einem exponentiellen Wachstum.

Tumorstadiumsrate anhand eines linearen Modells mit gemischten Effekten berechnet, bei dem die logarithmisch transformierte Tumorstadiumsrate alle sechs Monate modelliert wird.

Bei der Beurteilung des Therapieansprechens von Patientinnen und Patienten mit Gliomen stellen sowohl für klinische Studien als auch für den klinischen Alltag die RANO-Kriterien einen wichtigen Standard dar. In die Bewertung des Ansprechens nach RANO-Kriterien fließen die Ergebnisse von bildgebenden Verfahren ein, die auf 2D-Messungen beruhen. Anhand von retrospektiven Untersuchungen wurden Korrelationen zwischen einer Zunahme der Tumorstadiumsrate anhand zweidimensionaler Erfassungen und dem Gesamtüberleben gezeigt [53-55]. Dementsprechend basiert die Erhebung des progressionsfreien Überlebens und des Tumorstadiums in der Studie INDIGO auf den RANO-Kriterien. Eine aktuelle Untersuchung legt jedoch nahe, dass 3D-Messungen sich besser zur Beurteilung des Ansprechens bei niedrig-gradigen Gliomen eignen, da sich darüber das infiltrative und irreguläre Wachstum der Tumore zuverlässiger abbilden lässt [56]. Aus diesem Grund wurden in der Studie INDIGO die über das dreidimensionale Volumen operationalisierten Endpunkte Tumorstadium und Tumorstadiumsrate erhoben.

Die Tumorstadiumsrate ist ein etablierter klinischer Endpunkt für den klinischen Nutzen bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Gliomen. Veränderungen im Wachstum des Tumors können mithilfe der Tumorstadiumsrate frühzeitig erfasst werden. In einzelnen Studien stellte sich die Tumorstadiumsrate als ein statistisch signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Gliomen dar. So konnten Bhatia et al. anhand von retrospektiven Daten einer Kohorte von Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Gliomen unter aktiver Beobachtung zeigen, dass ein Anstieg des dreidimensional erhobenen Tumorstadiums um jeweils einen natürlichen Logarithmus mit einer mehr als dreifachen Erhöhung des Mortalitätsrisikos assoziiert ist [13]. Dies entspricht einer Zunahme des Mortalitätsrisikos um 14% pro 10% vergrößerten Tumorstadiums. Dabei korreliert die Tumorstadiumsrate nicht nur mit dem Gesamtüberleben, für die Zeit bis zur nächsten Intervention wurde ebenfalls eine signifikante Assoziation festgestellt.

Eine Zunahme des Tumorstadiums wird für die Betroffenen im Verlauf ihrer Erkrankung unmittelbar spürbar. Durch die kritische Lage des Tumors im Gehirn, wo aufgrund des Gehirnschädels wenig Raum für einen wachsenden Tumor besteht, können bereits geringe Veränderungen der Tumorstadiumsrate zu einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes führen, die mit neurologischen und neurokognitiven Folgeschäden einhergehen [57, 58]. Aufgrund der zunehmenden intrakraniellen Raumforderung treten in Abhängigkeit von der Größe und der Lokalisation des Tumors ab einem bestimmten Zeitpunkt die in Modul 3 A beschriebenen typischen, gliomassoziierten Symptome auf. Des Weiteren ist eine Zunahme der Tumorstadiumsrate im Durchmesser um $\geq 25\%$ ⁶ in der Magnetresonanztomografie (MRT) gemäß den RANO-Kriterien für niedrig-gradige Gliome eines der Kriterien für einen Progress, woraufhin die Behandlungsstrategie individuell für den Patienten neu bewertet wird.

⁶ Zunahme der Summe senkrecht aufeinander stehender Durchmesser um $\geq 25\%$

Eine Verringerung oder Stabilisierung des Tumorzumens bzw. eine Verlangsamung des Tumorzumens hat für die Patientinnen und Patienten unmittelbare Vorteile: Zum einen wird das Auftreten belastender Symptome hinausgezögert, zum anderen die Behandlung mit aggressiven Therapien. Insgesamt hat eine Zunahme des Tumorzumens bzw. des Tumorzumens folglich eine Bedeutung für die Prognose, die Krankheitssymptomatik und den weiteren Therapieverlauf von Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Gliom und ist im vorliegenden Anwendungsgebiet somit patientenrelevant. In anderer Indikation wurde der Endpunkt Veränderung des Tumorzumens in der Vergangenheit vom G-BA bereits als patientenrelevant erachtet [14].

Morbidität: Tumorsprechen

Zur Bewertung des Tumorsprechens werden folgende Kriterien herangezogen:

- Objektives Ansprechen
- Komplettes oder partielles Ansprechen
- Dauer des objektiven Ansprechens
- Dauer des kompletten oder partiellen Ansprechens
- Dauer der Tumorkontrolle

Das objektive Ansprechen war in der Studie INDIGO definiert über ein komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen (Minor Response) als bestes Gesamtansprechen. Das komplette oder partielle Ansprechen (CR+PR) ist definiert über ein komplettes oder partielles Ansprechen als bestes Gesamtansprechen. Die Dauer des Ansprechens (DOR) war bei Patientinnen und Patienten mit objektivem Ansprechen definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen (komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen) bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache. Die Dauer des kompletten oder partiellen Ansprechens definiert als die Zeit vom ersten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache. Die Dauer der Tumorkontrolle war als die Zeit vom ersten kompletten, partiellen, geringfügigen Ansprechen oder stabiler Erkrankung bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache definiert.

Das Tumorsprechen wurde in der Studie INDIGO radiologisch nach den modifizierten RANO-LGG-Kriterien vom BIRC bewertet. Zusätzlich fand eine Beurteilung des Tumorsprechens durch das ärztliche Prüfpersonal nach modifizierten RANO-LGG-Kriterien statt. Im vorliegenden Dossier wird die Bewertung des BIRC dargestellt.

Die RANO-LGG-Kriterien stellen den Standard zur Erhebung des Tumorsprechens in klinischen Studien bei Patientinnen und Patienten mit niedrig-gradigen Gliomen dar [43]. Die modifizierten RANO-LGG-Kriterien gewährleisten eine objektiv erfassbare, radiologische Beurteilung mittels MRT, die durch das BIRC unabhängig und zentral beurteilt wird. Des Weiteren erachtet die EMA die objektive Ansprechrate als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität. Als Begründung für die Patientenrelevanz dieses

Endpunkts führt die EMA an, dass bei den meisten malignen Tumoren Spontanremissionen, die die Kriterien eines zumindest partiellen Ansprechens erfüllen, üblicherweise nicht vorkommen [42].

Für die betroffenen Patientinnen und Patienten hat ein Ansprechen auf die Therapie eine wichtige psychologische Komponente. Eine vollständige Resektion des Tumorgewebes ist im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund des diffus infiltrierenden Charakters IDH-mutierter Gliome mit WHO-Grad 2 unmöglich und ein erneutes Wachstum des Resttumors nach einer operativen Entfernung des Tumorgewebes somit unausweichlich. Von unheilbaren primären Hirntumoren wie im vorliegenden Anwendungsgebiet betroffene Personen leben daher mit der ständigen Angst vor einem Rezidiv [15]. Ein Ansprechen auf die Therapie befreit die Patientinnen und Patienten für die Dauer des Ansprechens von dieser Sorge. Somit hat das Therapieansprechen eine unmittelbare Patientenrelevanz.

Morbidität: Zeit bis zur nächsten Intervention (TTNI)

Die Zeit bis zur nächsten Intervention wurde in der Studie INDIGO als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten folgenden Antitumorthherapie oder Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert.

Die Zeit bis zur nächsten Intervention wurde dem pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Beratung mit der EMA vor Studienbeginn als relevanter Endpunkt genannt und folglich als wichtigster sekundärer Endpunkt in das Studiendesign der Zulassungsstudie INDIGO aufgenommen.

Zur Behandlung diffuser IDH-mutierter Gliome WHO-Grad 2 stehen neben der Möglichkeit einer Watch-and-Wait-Strategie nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Falls eine Patientin oder ein Patient dafür geeignet ist, kommt im Wesentlichen eine Strahlentherapie allein oder gefolgt von einer zytotoxischen (teils intravenösen) Chemotherapie als Therapie in Frage. Alle zugelassenen und/oder leitliniengerechten Behandlungsformen gehen mit akut und/oder chronisch auftretenden und patientenrelevanten UE einher [45]. Mögliche therapiebedingte Nebenwirkungen können Patientinnen und Patienten stark belasten und in ihrem beruflichen und privaten Alltag beeinträchtigen [16, 17]. Dies spiegelt sich auch in der vergleichsweise hohen Therapieabbruchrate von fast 40% unter einer PCV (Procarbazin, Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea [Lomustin], Vincristin)-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit niedrig-gradigeren Gliomen wider [59]. Anhaltende Zytopenie und Neuropathie zählen zu den bekannten Begleiterscheinungen einer Chemotherapie [59]. Durch die Therapie mit Temozolomid können therapieassoziierte Hypermutationen auftreten, die häufig zu einer malignen Transformation führen [19, 60, 61]. Während einer Behandlung mit einer Radiochemotherapie können die meisten Patientinnen und Patienten keiner Erwerbstätigkeit nachkommen oder übliche Alltagsaktivitäten ausüben. Zudem ist nach einer Behandlung mit einer Radiochemotherapie eine Rückkehr an den Arbeitsplatz seltener möglich als bei Patientinnen und Patienten, die keine solche Behandlung erhalten haben [62]. Daten aus einer retrospektiven dänischen Längsschnittstudie verdeutlichen, dass viele Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Gliom WHO-Grad 2 nach einer Radiochemotherapie nicht mehr

in der Lage sind einer Vollzeittätigkeit nachzugehen und dass viele Betroffene sogar arbeitsunfähig werden [63]. Während Patientinnen und Patienten mit einem *IDH*-mutiertem Gliom WHO-Grad 2 nach der ersten Operation und unter anschließender Watch-and-Wait-Strategie in der retrospektiven Studie beruflich aktiv blieben, sank der Anteil der Vollbeschäftigten 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 sogar auf 59% [63]. 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 [64]. Negative Auswirkungen auf die neurokognitive Funktion sind als Langzeiteffekte einer Radiotherapie nicht auszuschließen [18]. 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 [65, 66]. Mögliche Langzeiteffekte sind in Anbetracht der hohen Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes besonders kritisch zu betrachten. Zudem ist eine erneute Radiochemotherapie bei einem Rezidiv nicht immer möglich, so dass die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen in diesen Fällen ausgereizt sind. Sowohl die in den Leitlinien beschriebene Watch-and-Wait-Strategie als auch die zulassungsrelevante Studie INDIGO basieren unter anderem auf der Zielsetzung, eine belastende Radiochemotherapie so lange wie es medizinisch vertretbar ist, hinauszuzögern. Der Beginn dieser aggressiven Therapieform ist für die Betroffenen unmittelbar spürbar und somit als patientenrelevant zu erachten. Auch der G-BA sieht in einer Verzögerung einer Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie in onkologischen Indikationen grundsätzlich eine Patientenrelevanz [20-22].

Morbidität: Zeit bis zur malignen Transformation

In der Studie INDIGO wurden Patientinnen und Patienten, bei denen eine Operation oder Biopsie durchgeführt wurde, hinsichtlich des Auftretens einer malignen Transformation untersucht. Die maligne Transformation wurde histomorphologisch und molekulargenetisch nachgewiesen.

Unter einer malignen Transformation versteht man bei Gliomen vom WHO-Grad 2 das Fortschreiten zu einem Tumor des WHO-Grades 3 oder 4. Generell kann das Auftreten einer malignen Transformation histomorphologisch und molekulopathologisch oder radiologisch durch das Vorhandensein einer neuen oder verstärkten Kontrastmittelanreicherung in der MRT festgestellt werden. Die radiologische Ermittlung der malignen Transformation erweist sich in der klinischen Praxis jedoch oft als unzuverlässig. Erstens zeigen nicht alle hochgradigen Gliome eine deutliche Kontrastmittelanreicherung in der MRT, was zu einer Unterschätzung des Anteils an malignen Transformationen führen kann. Zweitens zeigen einige niedrig-gradige Gliome eine erhöhte Kontrastmittelanreicherung, sind jedoch histomorphologisch und molekulopathologisch als WHO-Grad 2 einzustufen. Dies deutet auf eine bestehende Diskrepanz zwischen radiologischen und pathologischen Befunden hin. Die Verwendung der

Kontrastmittelanreicherung zur Feststellung einer malignen Transformation hat daher eine niedrige Spezifität und eine eingeschränkte Genauigkeit [25]. Um das Vorliegen einer malignen Transformation definitiv abzusichern, ist eine histomorphologische und molekularpathologische Untersuchung erforderlich [67]. Da in der Studie INDIGO die maligne Transformation histomorphologisch und molekulargenetisch nachgewiesen werden musste, weist der Endpunkt eine hohe Validität auf.

Diffuse Gliome vom WHO-Grad 2 sind grundsätzlich langsam wachsende Tumoren, die mit einer vergleichsweise günstigen Prognose einhergehen [2]. Zu einem unvorhersehbaren Zeitpunkt erhöht sich jedoch die Wachstumsgeschwindigkeit des niedrig-gradigeren Glioms, bedingt durch eine maligne Transformation. Die Entstehung einer malignen Transformation ist ein komplexer Prozess und die genauen Faktoren, die zu einer malignen Transformation führen, sind noch nicht bekannt. Es spielen jedoch beispielsweise genetische und therapeutische Faktoren eine Rolle [19]. Die maligne Transformation von einem niedrig-gradigen Gliom zu einem höher-gradigen Tumor ist daher ein klinisches Schlüsselereignis und führt zu einer intensiveren Behandlung, erhöhter Morbidität und vorzeitigem Tod. Von einer Verlängerung der Zeit bis zur malignen Transformation erwartet man ein signifikant verlängertes Leben und einen Erhalt der Lebensqualität [24, 25].

Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Krankheitssymptomatik (PGI-C, PGI-F, PGI-S)

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie INDIGO anhand der EQ-5D VAS des EQ-5D-5L erhoben.

Der EQ-5D-5L ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustands. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen: fünf gesundheitsbezogenen Domänen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst) und einer visuellen Analogskala (VAS). Die 20 cm lange Skala des EQ-5D-5L reicht von 0 (denkbar schlechter Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Zustand). Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS wird dabei durch die Patientinnen und Patienten selbst vorgenommen. Der Gesundheitszustand wurde im vorliegenden Dossier operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten der ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15% der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline. Eine Abnahme um 15 Punkte auf der Skala entspricht der vom IQWiG vorgeschlagenen und gemäß der Modulvorlage geforderten Relevanzschwelle von 15% [40].

Für die Nutzenbewertung ist laut G-BA nur die VAS des EQ-5D-5L relevant [50, 68]. Die EQ-5D VAS erlaubt es, den durch die Patientinnen und Patienten selbst wahrgenommenen Gesundheitszustand zu beurteilen und stellt somit ein geeignetes Messinstrument dar. Die VAS des EQ-5D-5L haben IQWiG und G-BA in der Vergangenheit bereits in einer Reihe von Verfahren zur Nutzenbewertung herangezogen [69, 70]. Zudem bestätigte der G-BA im Beratungsgespräch vom 12.05.2022, dass die VAS des EQ-5D-5L im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann [50]. Im vorliegenden

Dossier wird die EQ-5D VAS daher zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten herangezogen. Eine Verbesserung des Gesundheitszustands stellt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV [34] als auch gemäß der IQWiG-Methodik [40] eine patientenrelevante Zielgröße dar.

Patient Global Impressions

Die Patient Global Impressions (PGI) sind patientenberichtete Erhebungsinstrumente, die verschiedene Gesundheitszustände abfragen:

- Die **PGI of Change (PGI-C)** besteht aus einer einzigen Frage und erfasst die wahrgenommene Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands auf einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel schlechter“ bis „sehr viel besser“).
- Die **PGI of Frequency (PGI-F)** besteht ebenfalls aus einer einzigen Frage und erfasst die wahrgenommene Häufigkeit der epileptischen Anfälle auf einer 4-Punkte-Skala von „keine“ (1 Punkt) bis „sehr häufig“ (4 Punkte).
- Die **PGI of Severity (PGI-S)** zielt auf die Erfassung der wahrgenommenen Schwere der Symptome ab. Dabei werden im vorliegenden Anwendungsgebiet drei differenzierte Fragen gestellt, zu: Gliom-Symptomen, neurokognitiven Funktionen und Krampfanfällen. Die Bewertung der Patientinnen und Patienten erfolgt dabei jeweils auf einer 4-Punkte-Skala von "keine"(0 Punkte) bis "schwer" (3 Punkte).

Die Endpunkte zur PGI-S und PGI-F wurden in der Studie INDIGO als Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte (schwer) (PGI-S) bzw. auf 3 oder 4 Punkte (PGI-F) (häufig oder sehr häufig) im Vergleich zu Baseline operationalisiert. Für den PGI-S wird mit 3 Punkten der höchste Wert gewählt, da erst dieser die Symptome als „schwer“ angibt. Für den PGI-F wird die wahrgenommene Häufigkeit schon bei 3 von 4 Punkten als „häufig“ definiert, weshalb 3 Punkte als Grenzwert herangezogen wurden. Patientinnen und Patienten ohne Verschlechterung im Vergleich zu Baseline werden für die Operationalisierung der PGI-C als Responder definiert.

Die PGI stellen standardisierte, indikationsübergreifende Erhebungsinstrumente dar, die in verschiedenen Indikationen validiert wurden [26-28]. Durch die PGI-Messinstrumente können die von Patientinnen und Patienten direkt wahrgenommenen Veränderungen des Gesundheitszustands (PGI-C), die Symptomschwere (PGI-S) sowie die Häufigkeit von Symptomen (PGI-F) erfasst und beurteilt werden. Der Gesundheitszustand wird gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV und IQWiG-Methodik als patientenrelevante Zielgröße erachtet [34, 40].

Die durch Gliome hervorgerufenen Symptome sind wie in Modul 3 A beschrieben vielfältig und reichen von Kopfschmerzen und Übelkeit bis hin zu epileptischen Anfällen und Lähmungserscheinungen. Zweifelsfrei beeinträchtigen sowohl Schwere als auch Häufigkeit dieser Symptome die Patientinnen und Patienten stark und eine Symptomminderung stellt daher ein essenzielles Therapieziel dar. Die Beurteilung der Symptomatik, erhoben anhand der PGI-Messinstrumente, wurde bereits als patientenrelevanter Endpunkt in G-BA-Entscheidungen

akzeptiert [71-74]. Auch legt der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 12.05.2022 dar, dass er eine Erhebung des Gesundheitszustands durch PGI-S und PGI-C grundsätzlich als geeignet einschätzt [50]. Die Erhebung der PGI-F erfolgt analog zu den anderen PGI-Instrumenten als patientenberichteter Endpunkt und erfasst mit der Häufigkeit der epileptischen Anfälle eines der wesentlichen gliomassoziierten Hauptsymptome. Folglich ist davon auszugehen, dass dieses Instrument zur Erhebung der wahrgenommenen Häufigkeit von epileptischen Anfällen ebenfalls als geeignet angesehen werden kann. Alle drei PGI-Messinstrumente können somit als direkt patientenrelevant angesehen werden.

Morbidität: Neurokognitive Funktion

Die neurokognitive Funktion der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie INDIGO anhand von fünf Tests aus der Cogstate-Testbatterie untersucht, die das verbale Lernen, die psychomotorische Funktion, das Arbeitsgedächtnis, die Reaktionszeit sowie die exekutive Funktion messen:

- International Shopping List Test (Verbales Lernen)
- Detection Test (Psychomotorische Funktion)
- One Back Test (Arbeitsgedächtnis)
- Identification Test (Reaktionszeit)
- Groton Maze Learning Test (Exekutive Funktion)

Bei der Cogstate Battery handelt es sich um eine standardisierte und validierte Testbatterie, die von den Studienteilnehmenden computergestützt absolviert wird. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse. Diese Ergebnisse werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Der **International Shopping List Test** misst das verbale Lernen mithilfe eines Paradigmas zum Lernen von Wortlisten. Den Teilnehmenden wird eine Einkaufsliste vorgelesen, und sie müssen sich an so viele Artikel der Liste wie möglich erinnern. Bei diesem Test ist der Bildschirm für die Teilnehmenden nicht sichtbar. Gemessen wird die Gesamtzahl der richtigen Antworten beim Erinnern der Liste bei drei aufeinanderfolgenden Versuchen in einer Sitzung [75].

Der **Detection Test** dient zur Messung der psychomotorischen Funktion. Er misst die Verarbeitungsgeschwindigkeit anhand eines einfachen, validierten Reaktionszeitparadigmas. Die Frage auf dem Bildschirm lautet: "Wurde die Karte umgedreht?". Eine Spielkarte wird verdeckt in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Die Karte wird umgedreht, so dass sie aufgedeckt ist. Sobald die Karte umgedreht ist, müssen die Teilnehmenden auf "Ja" drücken. Die Teilnehmenden werden dazu angehalten, so schnell und so genau wie möglich zu agieren. Gesunde Studienteilnehmende absolvieren den Test in etwa drei Minuten [75].

Der **One Back Test** misst das Arbeitsgedächtnis der Teilnehmenden. Die Frage auf dem Bildschirm lautet: "Ist die vorherige Karte die gleiche?". Eine Spielkarte wird aufgedeckt in der

Mitte des Bildschirms präsentiert. Die Teilnehmenden müssen entscheiden, ob die Karte die gleiche ist wie die vorherige. Wenn die Karte gleich ist, sollen die Teilnehmenden auf "Ja" klicken, wenn sie anders ist, soll auf "Nein" geklickt werden. Die Teilnehmenden werden aufgefordert, so schnell und so genau wie möglich zu agieren. Gesunde Personen benötigen für diesen Test in etwa vier Minuten [75].

Der **Identification Test** dient der Messung der Aufmerksamkeit anhand der Reaktionszeit der Studienteilnehmenden. Die Frage auf dem Bildschirm lautet: "Ist die Karte rot?". Eine Spielkarte wird verdeckt in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Die Karte wird umgedreht, so dass sie aufgedeckt ist. Sobald sie umgedreht wird, müssen die Teilnehmenden entscheiden, ob die Karte rot ist oder nicht. Wenn sie rot ist, muss auf "Ja" geklickt werden, wenn sie nicht rot ist, muss auf "Nein" geklickt werden. Die Teilnehmenden werden aufgefordert, so schnell wie möglich zu arbeiten und so genau wie möglich zu sein. Bei gesunden Teilnehmenden wird von einer Bearbeitungszeit von etwa drei Minuten ausgegangen [75].

Mit dem **Groton Maze Learning Test** wird die exekutive Funktion mithilfe eines validierten Labyrinth-Lernparadigmas getestet. Den Teilnehmenden wird auf dem Bildschirm ein 10 x 10 Felder großes Gitter präsentiert. Unter diesen Feldern ist ein 28-stufiger Weg versteckt. Ein blaues Feld zeigt den Anfang, ein Feld mit roten Kreisen das Ende an. Die Teilnehmenden müssen sich jeweils einen Schritt vom Start zum Ziel bewegen, indem sie ein Feld neben ihrer aktuellen Position berühren. Bei einem richtigen Zug erscheint ein grünes Häkchen, bei einem falschen Zug ein rotes Kreuz. Sobald der Test beendet ist, kehren die Teilnehmenden zum Startpunkt zurück und müssen versuchen, sich an den soeben zurückgelegten, korrekten Weg zu erinnern. Es wird die Gesamtzahl der Fehler gemessen, die beim Versuch denselben verborgenen Pfad in fünf aufeinanderfolgenden Versuchen während einer einzigen Sitzung zu lernen, gemacht wurden. Bei gesunden Studienteilnehmenden beträgt der Zielwert sieben Minuten, um den Test zu absolvieren [75].

Die Validität und Sensitivität aller Cogstate Tests für kognitive Beeinträchtigungen und Veränderungen in der Kognition wurden in der wissenschaftlichen Literatur nachgewiesen und haben sich auch für den Einsatz in verschiedenen Kulturen und Sprachgruppen als valide erwiesen [75]. Untersuchungen zeigen, dass die Cogstate Tests bei Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen vergleichbare oder sensitivere Ergebnisse gegenüber traditionellen neuropsychologischen Tests liefern [76, 77].

Die Cogstate Battery Tests erlauben es, subtile arzneimittelbedingte Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten der Patientinnen und Patienten zu erfassen. Wie in Modul 3 A aufgeführt, gehören kognitive Beeinträchtigungen zu den typischen, mit einer Gliom-Erkrankung einhergehenden Symptomen. Einbußen in der kognitiven Leistungsfähigkeit erschweren den Patientinnen und Patienten die Bewältigung des Alltags und können zur Verringerung des Selbstwertgefühls führen. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Einschränkungen der Lebensqualität durch Einbußen der neurokognitiven Funktion sind gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV sowie der IQWiG-Methodik patientenrelevant [34, 40].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-Br

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie INDIGO anhand des FACT-Br-Fragebogens erhoben. Die mittels FACT-Br erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Entsprechend der Methodik des IQWiG wurde diese definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15% der jeweiligen Skalenbreite im Vergleich zu Baseline.

Der FACT-Br ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Ermittlung der patientenberichteten Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit primärem Hirntumor. Er umfasst neben den Fragen des tumorerkrankungsübergreifenden FACT-G zu körperlichem, funktionellem, emotionalem und sozialem Wohlbefinden, auch eine Subskala zur Erfassung spezifischer Aspekte für primäre Hirntumore, zu denen auch Gliome zählen (FACT-BrS). Diese enthält unter anderem Fragen zur Konzentration, Seh-, Hör- und verbalen Kommunikationsfähigkeit, oder der selbsteingeschätzten Fahrtauglichkeit. Die Bewertung der verschiedenen Aspekte durch die Patientinnen und Patienten erfolgt auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = gar nicht; 4 = sehr stark), wobei jeweils die Einschätzung über die letzten sieben Tage betrachtet wird. Höhere Werte im Summenscore entsprechen einer höheren Lebensqualität.

Es liegt eine Validierungsstudie für den FACT-Br zu Patientinnen und Patienten mit primären Gehirntumoren vor [78]. Eine weitere, die Reliabilität und Validität untersuchende Studie, wurde an Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen durchgeführt [79]. In vorangegangenen Verfahren hat der G-BA die Ergebnisse von krankheitsspezifischen FACT-Fragebögen bereits als relevanten Endpunkt herangezogen [80-84]. Der G-BA bestätigt in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 12.05.2022, dass der FACT-Br als ein valides Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität eingeschätzt werden kann [50].

Der FACT-Br-Fragebogen zielt schwerpunktmäßig auf emotionale und soziale Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten ab und ist besonders in Therapiesituationen wie bei niedrig-gradigen Gliomen relevant, in denen die Patientinnen und Patienten noch eine gute allgemeine Leistungsfähigkeit haben [78, 85, 86]. Patientinnen und Patienten mit einem IDH-mutierten diffusen Gliom erkranken typischerweise im erwerbsfähigen Alter. Bei einem Teil dieser jungen Patientinnen und Patienten besteht ein Leidensdruck aufgrund tumorbedingter Symptome wie Kopfschmerzen, epileptischer Anfälle oder neurologischer Ausfallerscheinungen, die die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen können [33, 87-89]. Das Ausmaß dieser Einschränkungen und die resultierenden Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können mithilfe des FACT-Br durch die Patientinnen und Patienten subjektiv eingeschätzt werden.

Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Angaben des FACT-Br, ist entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV und der IQWiG-Methodik patientenrelevant [34, 40]. Gemäß der erweiterten S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung stellt die Verbesserung

bzw. Erhaltung der Lebensqualität ein Grundanliegen und ein zentrales Therapieziel der Palliativversorgung dar [29]. Somit haben Patientinnen und Patienten in einer nicht-kurativen Therapiesituation wie sie im vorliegenden Anwendungsgebiet gegeben ist, bereits einen patientenrelevanten Nutzen, wenn keine Verschlechterung ihrer Lebensqualität eintritt.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu den UE dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie [40]. Die UE wurden im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:

Für die folgende Endpunkte wurden Gesamtraten betrachtet:

- UE (jeglichen Schweregrades)
- SUE
- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse
 - Erhöhte Leber-Transaminasen

Darüber hinaus werden statistisch signifikante, häufige UE auf Basis der SOC und PT dargestellt. In die Analyse wurden UE eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zu dem Tag vor Beginn einer folgenden Antitumorthherapie auftraten.

Des Weiteren werden die Gesamtraten für UE (jeglichen Schweregrades), schwerwiegende UE sowie schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung dargestellt, sowie die Gesamtraten für UE (jeglichen Schweregrades), schwerwiegende UE und schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die nach Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals in Bezug zur Studienbehandlung stehen.

Im Rahmen der Studiendokumentation wurden UE entsprechend international anerkannten Standards erfasst und anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 25.1) sowie nach CTCAE-Graden (Version 5.0) zusammengefasst [3]. Die Erhebung der UE wird daher als valide erachtet.

Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität [40]. Die UE einer Therapie können die Patientinnen und Patienten sowohl physisch als auch psychisch stark belasten. Daher stellt eine Verringerung von Nebenwirkungen auch gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV [34] eine patientenrelevante Zielgröße dar.

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Alle Wirksamkeitsendpunkte werden basierend auf dem Full-Analysis-Set (FAS) gemäß ITT-Prinzip ausgewertet. Das FAS umfasst alle randomisierten Personen, unabhängig davon, welche Behandlung die Person tatsächlich erhielt.

Die Analyse der UE basiert auf dem Safety-Analysis-Set (SAS). Das SAS umfasst alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Personen, die ursprünglich dem Placebo-Arm zugeordnet waren und später mindestens eine Dosis Vorasidenib erhielten, werden dem Vorasidenib-Arm zugeordnet.

Auswertung der Endpunkte

Ereigniszeitanalysen

Zur Auswertung von Ereigniszeitendpunkten wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung herangezogen. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das HR mit entsprechendem 95%-KI sowie der p-Wert berichtet. Für jeden Behandlungsarm wurde die Anzahl an erkrankten Personen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der erkrankten Personen mit einem Ereignis angegeben. Darüber hinaus wurde die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode (1982) mit log-log-Transformation analysiert. Dazu ergänzend wurden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Zensierungsregeln wurden für jeden Endpunkt spezifisch angepasst. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wurde bei der Betrachtung UE die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines UE mittels Ereigniszeitanalysen verglichen.

Ereigniszeitanalysen wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Dauer des Ansprechens und Dauer der Tumorkontrolle, Zeit bis zur nächsten Intervention, EQ-5D VAS, PGI-S, PGI-F, Funktionsskalen und Skala zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des FACT-Br sowie UE durchgeführt.

MMRM-Analysen

Für kontinuierliche Endpunkte wird der Behandlungseffekt anhand der Differenz der LS-MW als Ergebnis eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix berichtet. Ein heterogenes Modell wird angewendet, wenn bei Residualabweichungen zwischen den Behandlungsarmen der Test auf Homogenität auf dem 2-seitigen 0,05-Niveau zurückgewiesen wird. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird eine reduzierte Kovarianzstruktur verwendet. In das MMRM-Modell geht die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, Baseline-Werte und die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung als Kovariablen ein. Dargestellt werden Mittelwert bei Studienbeginn, LS-MW der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für beide Behandlungsarme und für den Gruppenvergleich die Differenz der LS-MW der

Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert von Vorasidenib und Placebo auf der Grundlage aller verfügbaren Daten sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen (MWD) (Hedges' g) mit 95%-KI angegeben.

MMRM-Analysen wurden für die Endpunkte epileptische Anfälle, Tumorzvolumen, EQ-5D VAS, sowie für die Funktionsskalen und die Skala zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des FACT-Br durchgeführt.

Binäranalysen

Zur Auswertung von dichotomen Endpunkten wurde die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode sowie ein stratifizierter CMH-Test verwendet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung herangezogen. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurden das OR, das RR und die RD mit entsprechendem 95%-KI sowie der p-Wert berichtet. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Personen mit Ereignis wurden ebenfalls angegeben.

Binäre Analysen wurden für die Bewertungsgrößen zum Endpunkt Tumoransprechen und PGI-C für den Endpunkt Krankheitssymptomatik durchgeführt.

Negativ binomiales Regressionsmodell

Zur Auswertung des Endpunkts epileptische Anfälle wurden zusätzlich die Raten der Anfälle in den Behandlungsgruppen unter Verwendung eines negativ binomialen Regressionsmodells verglichen. Das Modell enthält als Kovariaten die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen. Der Logarithmus (zur Basis e) der Nachbeobachtungszeit wird als Offset-Variable im Modell verwendet, um Patientinnen und Patienten mit unterschiedlich langem Expositionszeitraum zu berücksichtigen. Der geschätzte Behandlungseffekt (Rate Ratio) sowie das entsprechende 95%-KI und der p-Wert werden präsentiert.

Ein negativ binomiales Regressionsmodell wurde verwendet, um die epileptischen Anfälle pro Personenjahr zu vergleichen.

Tumorzwachstumsrate (TGR)

Die Tumorzwachstumsrate wird definiert als die prozentuale Veränderung des Tumorzvolumens während der Behandlung alle 6 Monate. Der Unterschied zwischen dem Vorasidenib-Arm und der Placebo-Arm wird anhand der Steigung des Tumorzwachstums über die Zeit untersucht, wobei ein lineares gemischtes Modell verwendet wird. Unter der Annahme eines exponentiellen Wachstums des Tumors wird die Log-Transformation des Tumorzvolumens alle 6 Monate modelliert. Das Modell enthält die Behandlungsgruppe, die Zeit, die Interaktion aus Behandlungsgruppe und Zeit, sowie die Stratifizierungsvariablen als feste Effekte. Das lineare gemischte Modell enthält außerdem einen zufälligen Intercept und eine zufällige Steigung (Slope) für die Zeit.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da für die vorliegende Nutzenbewertung die Zulassungsstudie INDIGO vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden die folgenden Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Analysen dargestellt:

- Progressionsfreie Überleben nach modifizierten RANO-LGG gemäß der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal
- Rate der epileptischen Anfälle für Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall
- Analysen zu epileptischen Anfällen mittels MMRM
- Analysen zum Tumolvolumen mittels MMRM
- Tumolvolumen nach dem Wechsel aus dem Watch-and-Wait-Arm zu Vorasidenib
- Korrelationsanalyse zwischen Tumolvolumen und epileptischen Anfällen
- Tumorstadium vor und nach dem Wechsel zu Vorasidenib

- Tumorwachstumsrate vor und nach Behandlungsbeginn mit Vorasidenib oder Placebo
- Tumoransprechen, die Dauer der Tumorkontrolle
- Zeit bis zur nächsten Intervention basierend auf multipler Imputation
- Mittlere Veränderung auf Basis von MMRM der EQ-5D VAS
- Mittlere Veränderung auf Basis von MMRM des FACT-Br (inkl. der Subskalen FACT-G und FACT-BrS)
- UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- UE mit Bezug zur Studienbehandlung

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen ermöglichen die Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Gemäß den Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet. Eine Effektmodifikation liegt vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von $<0,05$ aufzeigt [40].

Die Interaktionen werden basierend auf den individuellen Patientendaten durch den Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) als Faktor in das entsprechende statistische Modell untersucht. Präspezifizierte Stratifizierungsvariablen werden im Rahmen der Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft.

Es werden gemäß den Vorgaben der Methodik des IQWiG nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert, bei denen der p-Wert des Interaktionstests (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) $<0,05$ ist [40]. Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, werden in Anhang 4-G und Anhang 4-H dargestellt.

Es werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Ansonsten wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und nicht im vorliegenden Modul dargestellt. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinen aktuellen Allgemeinen Methoden 7.0 vorschlägt [40].

Für die Nutzenbewertung werden folgende vom G-BA geforderten Subgruppen für alle Endpunkte betrachtet:

- Alter (<40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)

Die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region werden gemäß Vorgaben des G-BA untersucht. Der Trennpunkt für den Faktor Alter wird nicht analog zu der von der EMA in ihrer „Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics“ und vom

Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung [90] genannten Grenze für geriatrische Patientinnen und Patienten von 65 Jahren und älter gewählt, da in der Studie INDIGO nur 3 Patientinnen und Patienten älter als 65 Jahre sind. Für die Subgruppenanalyse nach Alter zu Baseline wurde ein Trennpunkt von 40 Jahren gewählt. Das mediane Alter zur Baseline lag in der Studie INDIGO bei 39,75 Jahren. Die Verwendung des Trennpunkts von 40 Jahren führt daher zu einer ausgewogenen Größe der Subgruppen.

Auf die vom G-BA geforderten Analysen von Zentrumseffekten wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in der vorliegenden Studie verzichtet. Auch auf die Darstellung der geforderten Analysen von Ländereffekten wird aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Ländern verzichtet. Stattdessen wird die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Region präsentiert, um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren.

Bezüglich der Krankheitsschwere/-stadium werden keine gesonderten Subgruppen berücksichtigt. In die Studie INDIGO wurden Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Gliom WHO-Grad 2 eingeschlossen. Bei den Patientinnen und Patienten erfolgte lediglich eine Operation, weitere therapeutische Maßnahmen waren bei diesen Patientinnen und Patienten nicht vorgenommen worden und waren auch nicht geplant. Es ist daher von einer vergleichbaren Krankheitsschwere auszugehen.

In der Studie INDIGO wurden im statistischen Analyseplan (SAP) die folgenden Subgruppenmerkmale für das progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur nächsten Intervention sowie das objektive Ansprechen präspezifiziert:

- 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert)
- Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm)
- Abstammung (weiß vs. nicht weiß vs. nicht berichtet)
- Ethnie (hispanisch/lateinamerikanisch vs. nicht hispanisch/lateinamerikanisch vs. nicht berichtet)
- Tumorwachstum vor Behandlung (< 4 mm/Jahr vs. ≥ 4 mm/Jahr)
- Anzahl vorheriger Operationen (≤ 1 vs. ≥ 2)
- Art der letzten Operation (Komplettresektion vs. Teilresektion oder Biopsie)
- Zeit seit der letzten Operation bis Randomisierung (< 2 Jahre vs. 2- < 4 Jahre vs. ≥ 4 Jahre)
- Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose (frontal vs. nicht-frontal)
- MGMT-Hypermethylierung (ja vs. nein vs. andere)
- TERT-Promoter-Mutation (ja vs. nein vs. andere)
- ATRX-Mutation (ja vs. nein vs. andere)

Im vorliegenden Dossier werden die Subgruppenanalysen zu allen Hauptanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Die Subgruppenanalysen zu ergänzend durchgeführten Analysen oder Sensitivitätsanalysen werden in Anhang 4-G abgelegt. Für Endpunkte, die nur deskriptiv dargestellt werden (neurokognitive Funktion) oder bei denen wenige Ereignisse auftraten (Gesamtüberleben, Tumoransprechen, Zeit bis zur malignen Transformation) werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen für den Datenschnitt vom 06.09.2022 finden sich vollständig in Anhang 4-H.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Auf eine Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt wird.

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
INDIGO (AG881-C-004)	ja	ja	laufend	Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien <u>Start:</u> 08.01.2020 [3] <u>Datenschnitte:</u> IA1 ^a : 18.01.2022 [3] IA2 ^b : 06.09.2022 [3] Primäre Analyse ^{c,d} : 06.09.2022 [3] Entblindung der Studie ^e : 07.03.2023 [3] Tag 90 Safety Update ^f : 06.09.2023 <u>Studienende:</u> Mai 2028 ^g [91]	Vorasidenib Placebo
a: Datenschnitt für Futility-Analyse des PFS nach 55 PFS-Ereignissen b: Datenschnitt für Überlegenheit und Futility nach 123 PFS-Ereignissen und nach Randomisierung aller Patientinnen und Patienten c: Datenschnitt nach 164 PFS-Ereignissen und nach Randomisierung aller Patientinnen und Patienten d: Die Studie wurde am 07.03.2023 nach Empfehlung des IDMC aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit entblindet (die Studie erreichte bei der geplanten IA2 ihren primären Endpunkt und den wichtigsten sekundären Endpunkt). Die Primäre Analyse basiert auf dem Datenschnitt der IA2 vom 06.09.2022. e: Für den Zeitpunkt der Entblindung der Studie erfolgte ein Datenschnitt zur Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. f: Im Rahmen des Zulassungsverfahrens erfolgte ein Datenschnitt zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte. g: Geschätztes Studienende (last participant's last visit) Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-3 ist auf dem Stand vom 24.09.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

Vorasidenib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen [1]. Demzufolge gilt der medizinische Zusatznutzen 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. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zVT sind gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V nicht erforderlich. Unter Angabe der Aussagekraft ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien nachzuweisen. Die zulassungsbegründende Studie für Vorasidenib ist die Studie INDIGO. Zusätzlich zur Studie INDIGO wurden von der EMA die Studien AG881-C-002 und AG120-881-C-001 als unterstützende Studien bei der Zulassung für Vorasidenib berücksichtigt [92].

Die Studie INDIGO wird als für die Nutzenbewertung relevante Studie eingeschlossen, daher werden alle in Tabelle 4-3 aufgeführten Studien im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

Bei der Studie AG881-C-002 handelt es sich um eine einarmige Phase-I-Studie, die an Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren, darunter auch Gliome, durchgeführt wurde [93]. Durch die Studie INDIGO liegt für die Nutzenbewertung eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit höherem Evidenzgrad vor, weshalb die Studie AG881-C-002 für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen wird. Es ist davon auszugehen, dass ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn für die vorliegende Nutzenbewertung basierend auf den Ergebnissen dieser einarmigen Studie gering ist. Des Weiteren wurden die Daten der Studie AG881-C-002 bereits in einer Publikation veröffentlicht [94].

Studie AG120-881-C-001 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene, perioperative Phase-I-Studie bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, IDH1-mutiertem, niedrig-gradigem Gliom ohne Kontrastmittelanreicherung. Die Studie wurde durchgeführt, um die Pharmakodynamik von Vorasidenib und Ivosidenib zu untersuchen. Die Patientinnen und Patienten der Studien mussten laut Einschlusskriterien für eine Operation in Frage kommen [95]. Damit entsprechen die in dieser Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht der Zulassung von Vorasidenib [36]. Basierend auf Studie AG120-881-C-001 können demnach keine Daten für das vorliegende Anwendungsgebiet von Vorasidenib gezeigt werden. Auf eine Darstellung der Studie AG120-881-C-001 wird verzichtet, da im

vorliegenden Dossier anhand der Studie INDIGO Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes präsentiert werden. Des Weiteren wurden die Daten der Studie AG881-C-002 bereits in einer Publikation veröffentlicht [96].

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

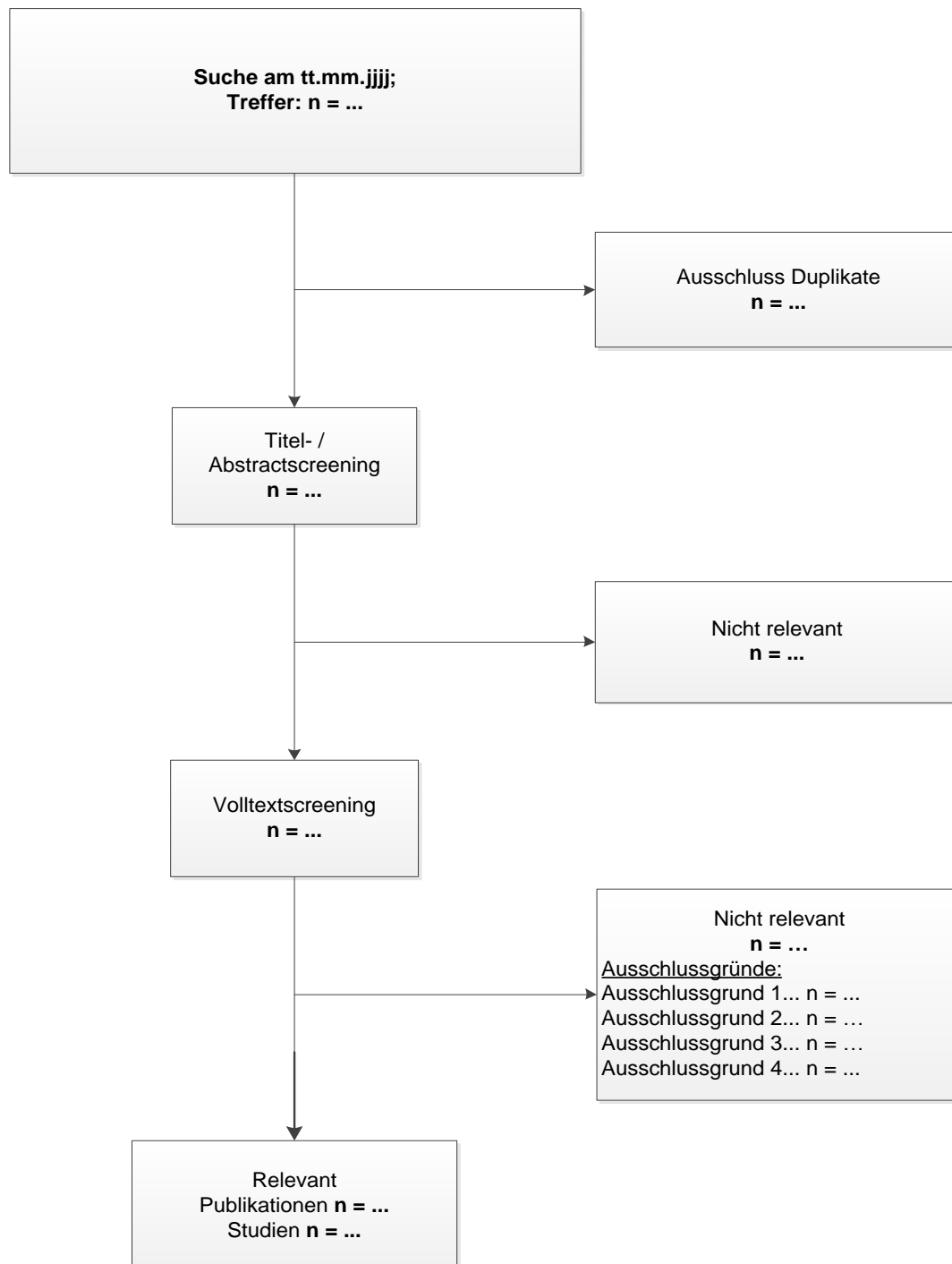


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)

Die bibliografische Literaturrecherche am 02.09.2025 ergab insgesamt 124 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten blieben 85 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 82 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, die verbliebenen 3 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Es wurde eine Publikation zu einer Studie als relevant eingeschlossen:

- INDIGO [7]

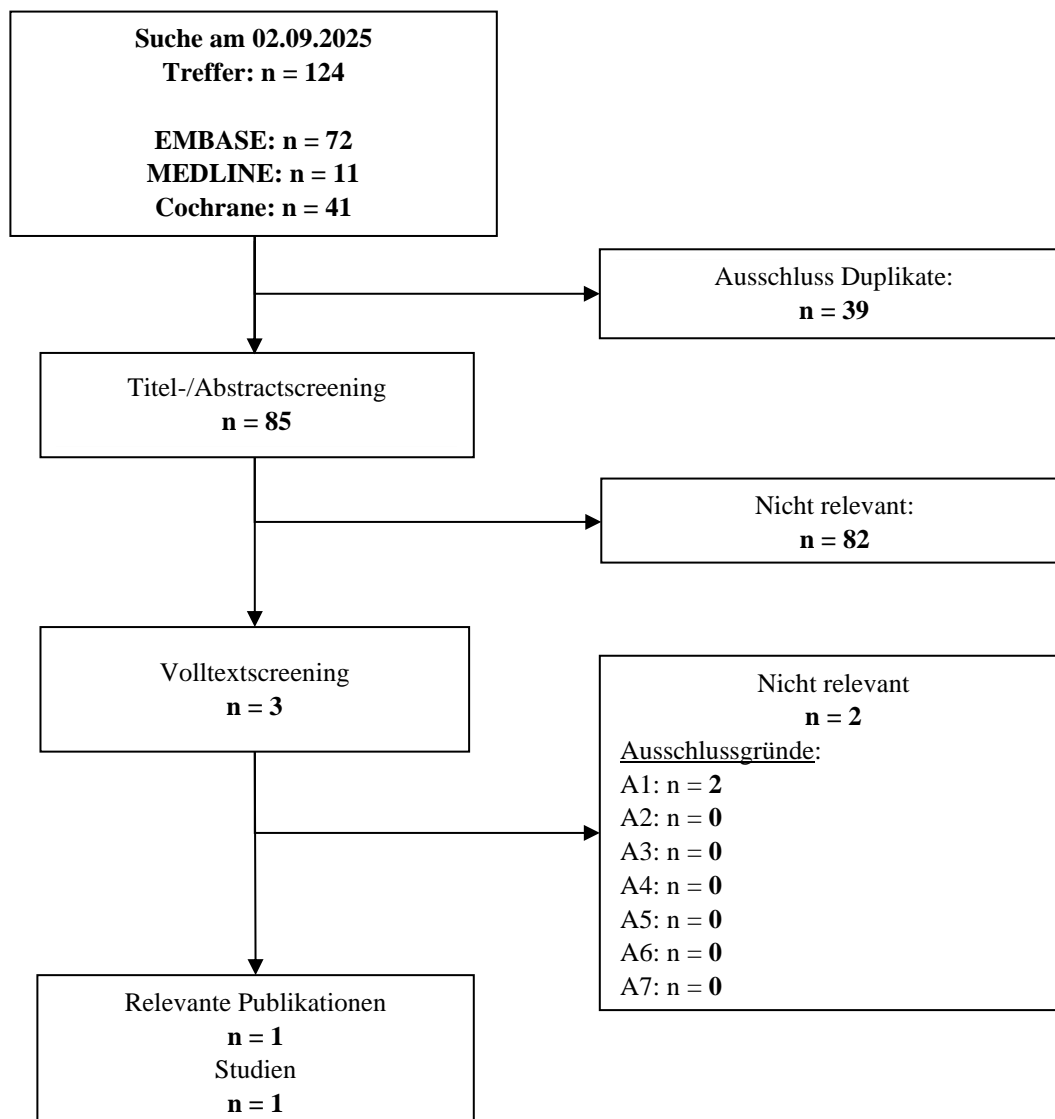


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
INDIGO	ClinicalTrials.gov NCT04164901 [91] NCT06780930 [97] CTIS 2024-512961-15-00 [98] EU-CTR 2019-002481-13 [99]	ja	ja	Laufend ^b
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Die Primäre Analyse wurde bereits durchgeführt und basiert auf dem Datenschnitt der IA2 vom 06.09.2022. Weitere Datenschnitt sind laut SAP nicht geplant. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 02.09.2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 02.09.2025.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie INDIGO.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
INDIGO	ja	ja	nein	ja [3]	ja [91, 97-99]	ja [7]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
INDIGO	RCT, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1	Personen ab 12 Jahren mit residualem oder rezidivierendem Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation	Vorasidenib (N=168) Placebo (N=163)	<u>Screeningphase:</u> Bis zu 28 Tage vor Randomisierung: Einwilligungserklärung und Prüfung der Eignung der Patientinnen und Patienten <u>Behandlung:</u> Die Patientinnen und Patienten werden so lange behandelt, wie sie Vorasidenib oder Placebo einnehmen. Die Behandlung erfolgt bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums (Krankheitsprogression, UE [die mit der Fortsetzung der Studienbehandlung unvereinbar sind], Protokollverletzung, Schwangerschaft, Studienende, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals). <u>Nachbeobachtung:</u> Nach Behandlungsende Beobachtung alle 6 Monate: Die Patientinnen und Patienten werden bis zu 5 Jahre nach der Randomisierung des letzten Teilnehmenden oder bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligungserklärung, „Lost to Follow-up“	Internationale multizentrische Studie in 67 Zentren in Europa (Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Schweiz und UK), Nordamerika (USA und Kanada) und Israel [3] <u>Studienbeginn:</u> 08.01.2020 [3] <u>Studienende:</u> Voraussichtlich Mai 2028 [91]	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) <u>Wichtiger Sekundärer Endpunkt:</u> Zeit bis zur nächsten Intervention (TTNI) <u>Weitere Sekundäre Endpunkte</u> Objektives Ansprechen; Tumorwachstumsrate (TGR); Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Br; Gesamtüberleben <u>Explorative Endpunkte</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D-5L und PGI Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests); Epileptische Anfälle; Zeit bis zur malignen Transformation <u>Sicherheit</u>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	oder dem Studienende durch den Sponsor verfolgt, je nachdem, was zuerst eintritt. Informationen über nachfolgende Antitumorthérapien (einschließlich Operationen) werden ebenfalls erfasst.
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vorasidenib	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
INDIGO	40 mg Vorasidenib ^a (40 mg oder 10 mg Filmtabletten) einmal täglich zur oralen Einnahme An Tag 1-28 eines 28-tägigen Zyklus ohne Pause zwischen den Zyklen	Placebo (Filmtablette) einmal täglich zur oralen Einnahme An Tag 1-28 eines 28-tägigen Zyklus ohne Pause zwischen den Zyklen	<p><u>Verabreichung:</u> Die Einnahme soll jeden Tag zur selben Zeit erfolgen, mit einem Glas Wasser und wenn möglich ohne die Tablette zu zerkauen. Mindestens 2 Stunden vor Einnahme und mindestens eine Stunde nach Einnahme sollte keine Nahrung zu sich genommen werden.</p> <p><u>Vergessene Einnahme:</u> Weniger als 6 Stunden: Die versäumte Dosis soll so bald wie möglich nachgeholt werden. Mit dem planmäßigen Zeitplan fortfahren. Mehr als 6 Stunden: Die versäumte Dosis soll nicht nachgeholt werden. Die nächste planmäßige Dosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.</p> <p><u>Dosisunterbrechung:</u> Bei jedem UE kann der Prüfer entscheiden, die Dosis von Vorasidenib/Placebo nach klinischem Ermessen zu unterbrechen oder zu ändern.</p> <p><u>Dosismodifikationen:</u> Erfolgt von 40 mg QD auf 20 mg einmal täglich und falls nötig auf 10 mg einmal täglich Re-Eskalation nach klinischem Ermessen möglich</p>
<p>a: Zu Beginn der Studie erhielten 9 Personen eine unbeschichtete 50 mg-Tablette. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Bioverfügbarkeitsstudie, der Populations-PK-Simulationen und der verfügbaren klinischen PK-Daten aus den Vorasidenib-Phase-I-Studien zeigen beide Formulierungen eine gleichwertige Bioverfügbarkeit, weshalb kein Einfluss auf die Studienergebnisse zu erwarten sind.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

INDIGO	Vorasidenib N=168	Placebo N=163
Demografie		
Alter zu Baseline (Jahre)	n=168	n=163
MW (SD)	40,9 (10,51)	39,8 (9,53)
Median (Min; Max)	40,5 (21; 71)	39,0 (16; 65)
<16 Jahre	0	0
16-<18 Jahre	0	1 (0,6)
18-<40 Jahre	76 (45,2)	87 (53,4)
40-<65 Jahre	90 (53,6)	74 (45,4)
≥65 Jahre	2 (1,2)	1 (0,6)
Geschlecht, n (%)	n=168	n=163
Weiblich	67 (39,9)	77 (47,20)
Männlich	101 (60,1)	86 (52,8)
Abstammung, n (%)	n=168	n=163
Amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,6)	0
Asiatisch	5 (3,0)	8 (4,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	2 (1,2)	1 (0,6)
Hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner	0	0
Weiß	125 (74,4)	132 (81,0)
Andere	2 (1,2)	1 (0,6)
Nicht berichtet	33 (19,6)	21 (12,9)
Abstammung (entsprechend Subgruppen- kategorien), n (%)	n=168	n=163
Weiß	125 (74,4)	132 (81,0)
Nicht weiß	10 (6,0)	10 (6,1)
Nicht berichtet	33 (19,6)	21 (12,9)

INDIGO	Vorasidenib N=168	Placebo N=163
Ethnie, n (%)	n=168	n=163
Hispanisch/latein-amerikanisch	9 (5,4)	9 (5,5)
Nicht hispanisch/latein-amerikanisch	122 (72,6)	135 (82,8)
Nicht berichtet	37 (22,0)	19 (11,7)
Geografische Region, n (%)	n=168	n=163
Nordamerika	86 (51,2)	107 (65,6)
Westeuropa	57 (33,9)	40 (24,5)
Rest der Welt	25 (14,9)	16 (9,8)
BMI (kg/m²)	n=166	n=162
MW (SD)	26,81 (5,75)	26,52 (5,89)
Median (Min; Max)	25,91 (17,6; 60,3)	25,48 (17,7; 48,9)
Krankheitscharakteristika		
Histomorpho- logischer/molekular- pathologischer Subtyp, n (%)	n=168	n=163
Oligodendrogliom	88 (52,4)	84 (51,5)
Astrozytom	80 (47,6)	79 (48,5)
1p19q-Status	N=168	N=163
Kodeletiert	88 (52,4)	84 (51,5)
Nicht kodeletiert	80 (47,6)	79 (48,5)
Homozygote Deletion von CDKN2A	n=109	n=93
Vorhanden	0	2 (1,2)
Nicht vorhanden	109 (64,9)	91 (55,8)
Karnofsky- Leistungsskala, n (%)	n=168	n=163
100	90 (53,6)	87 (53,4)
90-80	77 (45,8)	76 (46,6)
70-60	1 (0,6)	0

INDIGO	Vorasidenib N=168	Placebo N=163
Zeit von der ersten Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)	n=168	n=163
MW (SD)	39,60 (28,87)	37,52 (29,41)
Median (Min; Max)	35,37 (11,9; 233,9)	29,60 (11,0; 230,1)
Tumorgröße zu Baseline^a	n=168	n=163
≥2 cm	139 (82,7)	137 (84,0)
<2 cm	29 (17,3)	26 (16,0)
Tumorstadium vor der Behandlung (mm/Jahr)	n=56	n=68
MW (SD)	2,17 (2,98)	2,79 (4,48)
Median (Min; Max)	1,95 (-4,8; 9,6)	2,00 (-7,9; 22,1)
<4	41 (24,4)	46 (28,2)
4-8	14 (8,3)	16 (9,8)
≥8	1 (0,6)	6 (3,7)
Anzahl vorherige Operationen aufgrund von Gliomen	n=168	n=163
0	0	0
1	126 (75,0)	134 (82,2)
≥2	42 (25,0)	29 (17,8)
Art der letzten Operation (entsprechend Subgruppenkategorien)	n=168	n=163
Komplettresektion	82 (48,8)	90 (55,2)
Teilresektion oder Biopsie	86 (51,2)	73 (44,8)

INDIGO	Vorasidenib N=168	Placebo N=163
Zeit von der letzten Operation bis zur Randomisierung (Jahre) (entsprechend Subgruppenkategorien)	n=168	n=163
MW (SD)	2,66 (1,14)	2,60 (1,29)
Median (Min; Max)	2,52 (0,2; 5,2)	2,21 (0,9; 5,0)
<2	58 (34,5)	72 (44,2)
2-<4	88 (52,4)	57 (35,0)
≥4	22 (13,1)	34 (20,9)
Lateralität bei Erstdiagnose	n=168	n=163
Links	89 (53,0)	77 (47,2)
Rechts	79 (47,0)	84 (51,5)
Bilateral	0	2 (1,20)
Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose	n=168	n=163
Frontal	107 (63,7)	115 (70,6)
Nicht-frontal	61 (36,3)	48 (29,4)
IDH1 positiv	n=163	n=152
R132C	8 (4,8)	7 (4,3)
R132G	5 (3,0)	1 (0,6)
R132H	146 (86,90)	138 (84,70)
R132L	2 (1,2)	4 (2,5)
R132S	2 (1,2)	2 (1,2)
IDH2 positiv	n=5	n=11
R172G	2 (1,2)	0
R172K	3 (1,8)	10 (6,1)
R172M	0	0
R172S	0	0
R172W	0	1 (0,6)

INDIGO	Vorasidenib N=168	Placebo N=163
MGMT-Promoter-Status	n=168	n=163
Methyliert	39 (23,2)	52 (31,9)
Nicht methyliert	14 (8,3)	18 (11,0)
Unbekannt	3 (1,8)	3 (1,8)
Nicht berichtet	112 (66,7)	90 (55,2)
TERT-Promoter-Mutation	n=168	n=163
Ja	34 (20,2)	24 (14,7)
Nein	18 (10,7)	18 (11,0)
Unbekannt	1 (0,6)	0
Nicht berichtet	115 (68,5)	121 (74,2)
ATRX-Mutation	n=168	n=163
Ja	60 (35,7)	64 (39,3)
Nein	61 (36,3)	51 (31,3)
Unbekannt	3 (1,8)	2 (1,2)
Nicht berichtet	44 (26,2)	46 (18,2)
p53-Mutation	n=168	n=163
Ja	58 (34,5)	65 (39,9)
Nein	47 (28,0)	46 (28,2)
Unbekannt	7 (4,2)	2 (1,2)
Nicht berichtet	56 (33,3)	50 (30,7)
Die Prozentsätze basieren auf N a: Nach Angaben im eCRF Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 06.09.2022		

Tabelle 4-11: Behandlungsdauer der Interventionen in Monaten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte 07.03.2023; 06.09.2023, Safety Analysis Set)

Studie INDIGO	Vorasidenib	Placebo
SAS	N=167	N=163
Datenschnitt 07.03.2023 (Entblindung der Studie)		
Median	17,91	14,32
Min; Max	1,0; 35,8	0,6; 32,2

Studie INDIGO	Vorasidenib	Placebo
SAS	N=167	N=163
Datenschnitt 06.09.2023 (Tag 90 Safety Update)		
Median	23,06	14,69
Min; Max	1,0; 41,9	0,6; 32,4
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023, 06.09.2023		

Tabelle 4-12: Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt in Monaten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte 07.03.2023; 06.09.2023)

INDIGO	Vorasidenib	Placebo
	n	n
	Median (Min; Max)	Median (Min; Max)
Datenschnitt 07.03.2023 (Entblindung der Studie)		
FAS	N=168	N=163
OS	168 19,76 (1,9; 35,9)	163 20,24 (1,3; 36,0)
PFS (BIRC)	168 16,38 (0,0; 33,2)	163 11,10 (0,0; 30,3)
PFS (ärztliche Prüfpersonal)	168 16,62 (0,0; 33,4)	163 13,80 (0,0; 30,3)
Epileptische Anfälle	167 17,61 (1,0; 35,0)	162 13,86 (1,0; 32,1)
Tumorzunahme/TGR	167 16,72 (1,8; 33,2)	161 13,83 (2,5; 30,3)
Tumoransprechen (BIRC)	168 13,86 (0,0; 33,2)	163 8,34 (0,0; 28,5)
TTNI	168 18,41 (1,9; 35,9)	163 14,98 (1,3; 32,2)
Zeit bis zur malignen Transformation	168 19,55 (1,9; 35,9)	163 15,41 (1,3; 32,2)
EQ-5D VAS	148 16,66 (1,9; 33,2)	140 13,80 (2,9; 30,4)
PGI	21 11,14 (2,8; 14,4)	16 11,12 (6,3; 14,4)
Neurokognitive Funktion	150 16,67 (1,9; 33,2)	153 13,83 (2,1; 30,4)
FACT-Br	156 16,59 (1,0; 33,2)	141 13,67 (1,0; 30,4)

INDIGO	Vorasidenib n Median (Min; Max)	Placebo n Median (Min; Max)
Datenschnitt 06.09.2023 (Tag 90 Safety Update)		
SAS	N=167	N=163
UE	167 23,06 (1,9; 41,9)	163 15,31 (1,3; 33,3)
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023; 06.09.2023		

Tabelle 4-13: Zusammenfassung der nachfolgenden Therapien (FAS, Datenschnitt 07.03.2023)

INDIGO	Vorasidenib N=168 n (%)	Placebo N=163 n (%)
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer nachfolgenden Therapie	28 (16,7)	78 (47,9)
Cross-over zu Vorasidenib	0	70 (42,9)
Nachfolgende Therapie ohne Cross-over	28 (16,7)	8 (4,9)
Mindestens eine antineoplastische Therapie	19 (11,3)	6 (3,7)
Temozolomid	14 (8,3)	5 (3,1)
Lomustin	3 (1,8)	1 (0,6)
Bevacizumab	1 (0,6)	0
Ivosidenib	1 (0,6)	0
Lomustin, Procarbazin und Vincristin	2 (1,2)	0
Procarbazin	1 (0,6)	1 (0,6)
Procarbazin Hydrochlorid	2 (1,2)	0
Vincristin	1 (0,6)	1 (0,6)
Mindestens eine Operation	14 (8,3)	5 (3,1)
Astrozytom-Operation	1 (0,6)	0
Biopsie	1 (0,6)	0
Lobektomie	0	1 (0,6)
Hirntumoroperation	6 (3,6)	1 (0,6)
Kraniotomie	3 (1,8)	2 (1,2)
Tumorexzision	4 (2,4)	1 (0,6)

INDIGO	Vorasidenib N=168 n (%)	Placebo N=163 n (%)
Mindestens eine antineoplastische Strahlentherapie	14 (8,3)	6 (3,7)
Protonentherapie	3 (1,8)	1 (0,6)
Strahlentherapie	11 (6,5)	4 (2,5)
Strahlentherapie am Gehirn	0	1 (0,6)
Patienten ohne nachfolgende Therapie	140 (83,3)	85 (52,1)
Weiterhin unter Studienbehandlung (ongoing)	135 (80,4)	81 (49,7)
Widerruf der Einwilligung	5 (3,0)	4 (2,5)
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studienbeschreibung

Zur Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib wird die Zulassungsstudie INDIGO herangezogen.

Die Studie INDIGO ist eine globale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Vorasidenib gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit residualem oder rezidivierendem Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, untersucht.

Randomisierung und Stratifizierung

Es wurden 168 Patientinnen und Patienten in den Vorasidenib-Arm und 163 Patientinnen und Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte anhand Interactive

Web Response System (IWRS) im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm). Die Verteilung der beiden Stratifizierungsmerkmale ist in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

Patientenpopulation

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 40 kg, bei denen zuvor ein Oligodendrogliom oder Astrozytom diagnostiziert worden war. Zusätzlich musste eine bestätigte IDH1- oder IDH2-Mutation vorliegen. Die Patientinnen und Patienten waren vor Studieneinschluss ausschließlich operativ behandelt worden; sie hatten noch keine weitere Antitumorthherapie (einschließlich Radio- und Chemotherapie) erhalten und durften laut ärztlichem Prüfpersonal auch keine sofortige Radio- oder Chemotherapie benötigen. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie INDIGO wurden so gewählt, dass sichergestellt war, dass die Patientinnen und Patienten der Studienpopulation günstige prognostische Faktoren aufweisen und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. So wurden lediglich Patientinnen und Patienten mit einem WHO-Grad 2 Gliom eingeschlossen, welches in der MRT keine Kontrastmittelanreicherung aufwies. Des Weiteren hatten die Studienteilnehmenden zu Studienbeginn einen guten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index [KPS] ≥ 80). Darüber hinaus wurde sichergestellt, dass sich die Patientenpopulation durch ein langsames Tumorwachstum auszeichnet.

Die günstige Prognose der Patientinnen und Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie INDIGO begründet sich im Einzelnen wie folgt:

WHO-Grad 2

Laut Literatur stellt der WHO-Grad beim Gliom einen prognostischen Faktor dar, der Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. In die Studie INDIGO wurden Patientinnen und Patienten mit einem nach den WHO-Kriterien 2016 als Grad 2 klassifizierten Gliom eingeschlossen. Für Gliome mit WHO-Grad 2 besteht ein geringeres Risiko zu versterben und es wird ein längeres medianes Gesamtüberleben berichtet als für WHO-Grad 3 [100-102]. Grundsätzlich ist also bei Gliomen WHO-Grad 2 mit einem vergleichsweise langsamen Tumorwachstum zu rechnen. Durch die Eingrenzung der Studienpopulation auf WHO-Grad 2 wird daher sichergestellt, dass für die Patientinnen und Patienten eine ähnliche und vergleichsweise günstige Prognose zu erwarten ist.

Fehlende Kontrastmittelanreicherung in der MRT

Die Kontrastmittelanreicherung in der MRT stellt einen weiteren prognostisch relevanten Faktor dar. Bei niedrig-gradigen Gliomen sind Tumore ohne Kontrastmittelaufnahme in der MRT mit längerem progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben assoziiert als Kontrastmittel-aufnehmende Tumore [103-105]. Die Patientinnen und Patienten mussten in der Studie INDIGO eine in der MRT messbare, nicht kontrastmittelanreichernde und vom BIRC bestätigte Tumorerläsion aufweisen. Eine messbare nicht kontrastmittelanreichernde Läsion war definiert als mindestens eine Zielläsion mit einer Größe von ≥ 1 cm \times ≥ 1 cm (zweidimensional). Durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten, deren Gliome eine

Kontrastmittelaufnahme in der MRT aufweisen, wurde in der Studie INDIGO sichergestellt, dass diesbezüglich eine homogene Patientenpopulation vorlag und die Patientinnen und Patienten eine entsprechend günstige Prognose aufwiesen.

Guter Allgemeinzustand

Auch der Allgemeinzustand wirkt sich auf den Krankheitsverlauf von Patientinnen und Patienten mit Gliomen aus. Für Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (KPS ≥ 80) wird in der Literatur ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben berichtet [105, 106]. Dieser Aspekt fand inzwischen auch Eingang in die Behandlungsempfehlungen. So wird der Allgemeinzustand in der weltweit anerkannten NCCN-Behandlungsleitlinien zum Gliom bei der Risikobewertung herangezogen, um eine Eignung für eine Watch-and-Wait-Strategie treffen zu können. Bei einem KPS >60 besteht für Astrozytome und Oligodendrogliome WHO-Grad 2 mit IDH-Mutation gemäß Leitlinie eine mögliche Eignung für eine Watch-and-Wait-Strategie [38]. Bei den Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO liegt ein KPS ≥ 80 vor, bei über 50% der Patientinnen und Patienten lag der KPS sogar bei 100%. Daher ist für die Studienpopulation dieses Kriterium vollumfänglich erfüllt.

Alter

Die Relevanz des Alters als Prognosefaktor ist derzeit Gegenstand von Diskussionen – insbesondere hinsichtlich der häufig verwendeten Altersgrenze von 40 Jahren (siehe Modul 3 A). Neuere Untersuchungen zeigen, 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 [107]. In der aktuellen NCCN-Behandlungsleitlinie aus dem Jahr 2025 stellt der Allgemeinzustand den primären Faktor für die Entscheidung der adjuvanten Therapie dar, der Altersschwellenwert von 40 Jahren hingegen spielt keine Rolle mehr [38].

Keine Hochrisikomerkmale

Zusätzlich wurden in die Studie INDIGO lediglich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals keine Hochrisikomerkmale wie Beteiligung des Hirnstamms, tumorbedingte und klinisch relevante funktionelle oder neurokognitive Defizite sowie unkontrollierte epileptische Anfälle¹⁸ aufwiesen. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Anfallssymptomatik bestand, musste diese medikamentös kontrollierbar gewesen sein. Die in der Population der Studie INDIGO ausgeschlossenen Hochrisikomerkmale haben bekanntermaßen einen ungünstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben [106, 108, 109] und sprechen gegen eine Therapiestrategie mit Watch-and-Wait [2, 110]. Durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Hochrisikomerkmale

¹⁸ In der Studie INDIGO durften Patientinnen und Patienten bei Einschluss keine unkontrollierten epileptischen Anfälle aufweisen. Per Definition: epileptische Anfälle, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen und drei erfolglose Behandlungen mit Antiepileptika einschließlich mindestens ein Kombinationspräparat aufweisen. Das heißt, falls bei Patientinnen und Patienten eine Anfallssymptomatik bestand, musste diese medikamentös kontrollierbar gewesen sein.

wurde sichergestellt, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO tatsächlich für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind.

Langsames Tumorwachstum und Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals

Aufgrund der Voraussetzung, dass die Studienteilnehmenden noch keine Antitumorthherapie erhalten haben durften und diese nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses auch nicht erforderlich war, war eine Eignung für eine Watch-and-Wait-Strategie bei den Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO grundsätzlich gegeben. Die Therapieentscheidung für eine Watch-and-Wait-Strategie war für die Patientinnen und Patienten der Studie INDIGO bereits in der Vergangenheit nach der letzten Operation, geraume Zeit vor dem Einschluss in die Studie getroffen worden. Bei den Patientinnen und Patienten der Studie INDIGO musste mindestens eine frühere Operation aufgrund eines Glioms (Biopsie, Teilresektion, Komplettresektion) durchgeführt worden sein, wobei die letzte Operation mindestens 1 Jahr und höchstens 5 Jahre vor dem Datum der Randomisierung erfolgt sein musste. Die Zeit seit der letzten Operation lag in der Studie INDIGO im Mittel bei etwa 2,6 Jahren. Das ärztliche Prüfpersonal bestätigte, dass die Entscheidung für eine Watch-and-Wait-Strategie auch zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie weiterhin zutreffend war. Der Zeitraum von mindestens 1 Jahr und höchstens 5 Jahren zur letzten Operation wurde gewählt, so dass eine Einschätzung der Tumordynamik möglich war. Dadurch wurde sichergestellt, dass es sich tatsächlich um langsam wachsende – und somit prognostisch günstige – Tumore handelt und bei den Patientinnen und Patienten weiterhin keine aktive Therapie nötig war. Das Tumorwachstum bei den Patientinnen und Patienten der Studie INDIGO betrug im Median etwa 2 mm/Jahr. Laut Literatur sind Wachstumsraten von ≥ 8 mm/Jahr mit einem verkürzten progressionsfreien Überleben assoziiert [111]. Das geringe Tumorwachstum vor der Behandlung, welches in der Studie INDIGO zu Baseline dokumentiert wurde, verdeutlicht die günstige Prognose der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und unterstützt die Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals, dass die Eignung für eine Watch-and-Wait-Strategie zu Studienbeginn weiterhin gegeben war.

Studienmedikation und Behandlungsdauer

In der Studie INDIGO wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert mit Vorasidenib oder Placebo behandelt.

Die Einnahme von 40 mg Vorasidenib (Filmtablette) oder Placebo (Filmtablette) erfolgte in der Studie INDIGO kontinuierlich einmal täglich oral. Zu Beginn der Studie erhielten 9 Personen 50 mg Vorasidenib als unbeschichtete Tablette. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Bioverfügbarkeitsstudie, der Populations-Pharmakokinetik (PK)-Simulationen und der verfügbaren klinischen PK-Daten aus den Vorasidenib-Phase-I-Studien zeigen beide Formulierungen eine gleichwertige Bioverfügbarkeit [3], weshalb diesbezüglich kein Einfluss auf die Studienergebnisse zu erwarten ist.

Die Behandlung wurde bis zu einem bestätigten Progress, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, der Notwendigkeit der Initiierung einer Chemo-, Strahlen- oder sonstigen

Antitumorthherapie nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals oder einer bestätigten Schwangerschaft fortgesetzt.

Durch das Protokoll der Studie INDIGO erfolgte keine Einschränkung der Folgetherapie. Patientinnen oder Patienten, die nach Meinung des ärztlichen Prüfpersonals nach dem Progress eine sofortige Folgetherapie (wie z. B. Chemotherapie, Radiotherapie oder Operation) benötigten, konnten entsprechend behandelt werden. Informationen über Folgetherapien (einschließlich Operationen) wurden gemäß Protokoll und SAP dokumentiert [3]. Die im Rahmen der Studie INDIGO erfassten nachfolgenden Antitumorthérapien sind Tabelle 4-13 sowie dem Abschnitt „Folgetherapien“ zu entnehmen. Sie umfasste in beiden Armen diverse antineoplastische Therapien, Operationen sowie Strahlentherapien.

Zusätzlich hatten Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm nach einem durch das BIRC bestätigten radiologischen Progress die Möglichkeit, zu Vorasidenib zu wechseln (Cross-over). Voraussetzung dafür war, dass die Patientinnen und Patienten nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals keine sofortige Chemotherapie, Strahlentherapie oder anderweitige Therapie benötigten. Zusätzlich mussten zur Abschluss-Visite (End-of-Treatment, EOT) bis auf wenige Ausnahmen alle ursprünglichen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein. Die Entscheidung für einen Wechsel auf Vorasidenib war damit optional und oblag der Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals, solange die festgelegten Kriterien für ein Cross-over zu Vorasidenib zutrafen [3].

Vorasidenib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen [1]. Gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs 1 Satz 11 SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und unter Angabe der Aussagekraft ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien nachzuweisen. Der in der zulassungsbegründenden Studie INDIGO eingesetzte Komparator Placebo ist damit aufgrund der gesetzlichen Vorgaben für die Ableitung des Zusatznutzens von Vorasidenib zu berücksichtigen. Auch aus medizinischer Sicht stellt eine Watch-and-Wait-Strategie (als Placebo operationalisiert) gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie INDIGO – wie in der Beschreibung der Patientenpopulation dargelegt – eine adäquate Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die Bedeutung einer Watch-and-Wait-Strategie für Patientinnen und Patienten mit einem IDH-mutierten Gliom WHO-Grad 2 wird durch den Einsatz im klinischen Alltag verdeutlicht: So wird bei dieser Patientenpopulation im deutschen Versorgungsalltag in mehr als 70% der Fälle primär eine Watch-and-Wait-Strategie verfolgt [100, 112, 113]. Des Weiteren entspricht der Komparator Placebo der vom G-BA festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“ in der vorliegenden Patientenpopulation [39].

Endpunkte

In der Studie INDIGO wurde das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt erhoben, wichtiger sekundärer Endpunkt war die Zeit bis zur nächsten Intervention. Weitere sekundäre Endpunkte waren das Tumorausprechen, die Tumorstadiumsrate, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Sicherheit.

Für die Nutzenbewertung werden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, epileptische Anfälle, Tumorzellen und Tumorzellwachstumsrate, Tumorzellenansprechen, Zeit bis zur nächsten Intervention, Zeit bis zur malignen Transformation, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Krankheitssymptomatik (PGI-S, PGI-C, PGI-F), neurokognitive Funktion (fünf Cogstate Battery Tests), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Br) sowie Sicherheit dargestellt.

Datenschnitte

Die Studie INDIGO erreichte bei der geplanten Interimanalyse 2 (Datenschnitt: 06.09.2022) ihren primären Endpunkt (progressionsfreies Überleben) und den wichtigsten sekundären Endpunkt (Zeit bis zur nächsten Intervention). Aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit wurde die Studie nach Empfehlung des Independent Data Monitoring Committee (IDMC) am 07.03.2023 entblindet.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens erfolgte für den Zeitpunkt der Entblindung der Studie (07.03.2023) eine Auswertung des progressionsfreien Überlebens. Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung für die Endpunkte Zeit bis zur nächsten Intervention, epileptische Anfälle, Tumorzellen, Tumorzellwachstumsrate, Tumorzellenansprechen und die Zeit bis zur malignen Transformation. Im Rahmen der vorliegenden Dossiererstellung wurden zudem alle patientenberichteten Endpunkte für den Datenschnitt vom 07.03.2023 berechnet. Zusätzlich wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens eine Aktualisierung der Analysen zur Sicherheit mit einem Datenschnitt zum 06.09.2023 durchgeführt.

Die aktuellen Datenschnitte vom 07.03.2023 bzw. 06.09.2023 werden aufgrund der längeren Beobachtungszeit als maßgeblich für die Nutzenbewertung erachtet und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund des geringen zeitlichen Abstands zwischen den Datenschnitten werden keine Analysen zur Sicherheit zum Datenschnitt vom 07.03.2023 dargestellt. Eine Übersicht über die dargestellten Datenschnitte und Endpunkte liefert Tabelle 4-14.

Der Datenschnitt der a priori geplanten primären Analyse (Datenschnitt: 06.09.2022) ist für alle patientenrelevanten Endpunkte im Anhang 4-H ergänzend dargestellt.

Nach dem Datenschnitt für die Primäre Analyse (06.09.2022) wurden 16 Patientinnen und Patienten in japanischen Zentren in die Studie INDIGO aufgenommen. Die erste in Japan an der Studie teilnehmende Person wurde im Dezember 2022 randomisiert. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer der japanischen Patientinnen und Patienten und der Entblindung der Studie am 07.03.2023 stellen diese Analysen jedoch keinen zusätzlichen Informationsgewinn dar und auf eine Darstellung wird daher verzichtet. Für die Ergebnisse der japanischen Patientinnen und Patienten der Studie INDIGO wurde ein Addendum (Japan Addendum, Addendum 1) zum Studienbericht erstellt [3].

Tabelle 4-14: Übersicht über die dargestellten Endpunkte nach Datenschnitt aus der Studie INDIGO^a

Daten- schnitt	Mor- talität		Morbidität								Gesund- heits- bezogene Lebens- qualität		Sicherheit
	OS	PFS	Epileptische Anfälle	Tumorzusatz	Tumorwachstumsrate	Tumoransprechen ^b	Zeit bis zur nächsten Intervention	Zeit bis zur malignen Transformation	VAS des EQ-5D-5L	PGI ^c	Neurokognitive Funktion	FACT-Br ^d	UE
07.03.2023 Entblindung der Studie ^{e,f}	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^g
06.09.2023 Tag 90 Safety Update ^{g,h}	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
a: Die Studie wurde am 07.03.2023 nach Empfehlung des IDMC aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit entblindet (die Studie erreichte bei der geplanten IA2 ihren primären Endpunkt und den wichtigsten sekundären Endpunkt). Die Primäre Analyse basiert auf dem Datenschnitt der IA2 vom 06.09.2022. Der Datenschnitt vom 06.09.2022 ist vollständig in Anhang 4-H abgelegt. b: Bestehend aus objektivem Ansprechen, CR+PR, TTR, DOR und Dauer der Tumorkontrolle. c: PGI-S, PGI-C, PGI-F d: Inklusive Subskalen e: Für den Zeitpunkt der Entblindung der Studie erfolgte ein Datenschnitt zur Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und der patientenberichteten Endpunkte. f: Nach dem Datenschnitt für die Primäre Analyse (06.09.2022) wurden Patientinnen und Patienten in japanischen Zentren in die Studie INDIGO aufgenommen. Die erste in Japan an der Studie teilnehmende Person wurde im Dezember 2022 randomisiert. Aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer der japanischen Patientinnen und Patienten und der Entblindung der Studie am 07.03.2023 wird auf eine Darstellung dieser Analysen verzichtet. g: Für die Darstellung der UE wird der aktuellste Datenschnitt vom 06.09.2023 herangezogen. h: Im Rahmen des Zulassungsverfahrens (Responses to CHMP Day 90 List of Questions) erfolgte ein Datenschnitt zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.													

Baseline-Charakteristika

Zur Charakterisierung der Studienpopulationen sind die demografischen und krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika in Tabelle 4-10 dargestellt.

Die demografischen Patientencharakteristika der Studienpopulation sind im Wesentlichen zwischen den beiden Studienarmen gleich verteilt. Das Alter der Patientinnen und Patienten lag im Median bei 40,5 Jahren im Vorasidenib-Arm und bei 39,0 Jahren im Placebo-Arm. Im Vorasidenib-Arm befanden sich mit 39,9% im Vergleich zu 47,2% etwas weniger Frauen. Die

meisten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen waren weiß (74,4% im Vorasidenib-Arm vs. 81,0% im Placebo-Arm) und kamen im Vorasidenib-Arm etwas seltener aus Nordamerika (51,2% im Vorasidenib-Arm vs. 65,6% im Placebo-Arm), dafür häufiger aus Westeuropa (33,9% im Vorasidenib-Arm vs. 24,5% im Placebo-Arm). Auch hinsichtlich des BMI sind die Behandlungsarme vergleichbar (25,9 kg/m² im Median im Vorasidenib-Arm vs. 25,5 kg/m² im Placebo-Arm).

Der 1p19q-Status war eine Stratifizierungsvariable der Studie INDIGO. Dementsprechend sind die Patientinnen und Patienten hinsichtlich des histomorphologischen/molekularpathologischen Subtyps gleich verteilt. Im Vorasidenib-Arm weisen 52,4% der Patientinnen und Patienten und im Placebo-Arm 51,5% der Patientinnen und Patienten ein Oligodendrogliom bzw. 47,6% vs. 48,5% ein Astrozytom auf. Eine homozygote Deletion des CDKN2A lag bei 2 Personen im Placebo-Arm vor. Hinsichtlich der Karnofsky-Leistungsskala zeigten beide Behandlungsgruppen einen vergleichbaren Gesundheitszustand (53,6% im Vorasidenib-Arm vs. 53,4% im Placebo-Arm mit einem Score von 100% auf der Karnofsky-Leistungsskala).

Bei den tumorspezifischen Charakteristika lag die Zeit von der ersten Diagnose bis zur Randomisierung im Vorasidenib-Arm im Median bei 35,4 Monaten und im Placebo-Arm bei 29,6 Monaten. Die Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm) stellte in der Studie INDIGO eine Stratifizierungsvariable dar und war dementsprechend gleich verteilt (82,7% im Vorasidenib-Arm vs. 84,0% im Placebo-Arm mit einem Tumor ≥ 2 cm). Auch hinsichtlich des Tumorwachstums vor der Behandlung sind die Behandlungsgruppen vergleichbar (im Vorasidenib-Arm 1,95 mm/Jahr vs. 2,00 mm/Jahr im Placebo-Arm). Ein Tumorwachstum von < 4 mm/Jahr hatten im Vorasidenib-Arm 24,4% und im Placebo-Arm 28,2% der Patientinnen und Patienten.

Alle Patientinnen und Patienten hatten sich bereits mindestens einer Operation aufgrund von Gliom unterzogen, der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Operationen lag im Vorasidenib-Arm bei 25,0% und im Placebo-Arm bei 17,8%. Bei der Art der letzten Operation waren die Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar. Bei 48,8% der Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm wurde zuletzt eine Komplettresektion vorgenommen, im Placebo-Arm bei 55,2% der Patientinnen und Patienten (Teilresektion oder Biopsie bei 51,2% vs. 44,8% der Patientinnen und Patienten). Bei den Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm lag die letzte Operation im Median 2,52 Jahre und im Placebo-Arm 2,21 Jahre zurück. Hinsichtlich der Lateralität bei der Erstdiagnose war der Tumor im Vorasidenib-Arm bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten links bzw. rechts lokalisiert (53,0% links, 47% rechts), ebenso wie im Placebo-Arm (47,2% links, 51,5% rechts). Bei 63,7% der Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm lag der Tumor bei Erstdiagnose frontal, im Placebo-Arm war das bei 70,6% der Patientinnen und Patienten der Fall.

Beim größten Teil der Patientinnen und Patienten lag eine IDH1-R132H-Mutation vor, die vergleichbar häufig in beiden Studienarmen auftrat (86,9% im Vorasidenib-Arm vs. 84,7% im Placebo-Arm), eine IDH2-R172K-Mutation trat bei 1,8% im Vorasidenib-Arm und 6,1% im Vergleichsarm auf (siehe Tabelle 4-10). Auch hinsichtlich der weiteren molekularen Marker

MGMT-Promotermethylierung, TERT-Promoter-Mutation, ATRX-Mutation und p53-Mutationsstatus sind die Behandlungsgruppen vergleichbar. Allerdings sind diese Angaben mit gewissen Unsicherheiten behaftet, da bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten keine Angaben vorlagen.

Insgesamt waren sowohl die demografischen Charakteristika als auch die krankheitsspezifischen Charakteristika in beiden Behandlungsgruppen gleich verteilt.

Behandlungsdauern

Im Vorasidenib-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer 17,91 Monate, im Placebo-Arm war die mediane Behandlungsdauer mit 14,32 Monaten etwas kürzer (Datenschnitt 07.03.2023).

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug im Vorasidenib-Arm 19,76 Monate, unter Placebo betrug sie 20,24 Monate. Für das progressionsfreie Überleben nach BIRC zeigte sich im Vorasidenib-Arm eine etwas längere mediane Beobachtungsdauer als im Placebo-Arm (16,38 Monate vs. 11,10 Monate), ebenso wie für das Tumolvolumen (16,72 Monate vs. 13,83 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für Anfälle betrug im Vorasidenib-Arm 17,61 Monate, unter Placebo betrug sie 13,86 Monate (Datenschnitt 07.03.2023).

Für den Fragebogen FACT-Br betrug die mediane Beobachtungsdauer im Vorasidenib-Arm 16,59 Monate, im Placebo-Arm waren es 13,67 Monate. Für die EQ-5D VAS lag die mediane Beobachtungsdauer im Vorasidenib-Arm bei 16,66 Monaten und im Placebo-Arm bei 13,80 Monaten (Datenschnitt 07.03.2023).

Die mediane Beobachtungsdauer für die UE betrug 23,06 Monate im Vorasidenib-Arm und 15,31 Monate im Placebo-Arm (Datenschnitt 06.09.2023).

Folgetherapien

Im Vorasidenib-Arm erhielten 28 Patientinnen und Patienten (16,7%) eine Folgetherapie, während im Placebo-Arm 78 Patientinnen und Patienten (47,9%) eine Folgetherapie begonnen haben (Datenschnitt 07.03.2023). Von den 78 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm wechselten 70 Patientinnen und Patienten zu Vorasidenib und 8 Patientinnen und Patienten hatten eine andere Folgetherapie. Die Folgetherapien sind in Tabelle 4-13 (Datenschnitt 07.03.2023) dargestellt.

Im Vorasidenib-Arm erhielten 19 Patientinnen und Patienten (11,3%) mindestens eine nachfolgende antineoplastische Therapie (Datenschnitt 07.03.2023). Bei 14 Patientinnen und Patienten wurde Temozolomid eingesetzt und bei 3 Patientinnen und Patienten kam Lomustin zum Einsatz. Im Placebo-Arm erhielten 6 Patientinnen und Patienten eine nachfolgende antineoplastische Therapie; bei 5 Personen wurde Temozolomid und bei einer Person wurde Lomustin verabreicht.

Eine Operation wurde im Vorasidenib-Arm bei 14 Patientinnen und Patienten (8,3%) und im Placebo-Arm bei 5 Patientinnen und Patienten (3,1%) durchgeführt (Datenschnitt 07.03.2023). Eine Strahlentherapie erhielten 14 Patientinnen und Patienten (8,3%) im Vorasidenib-Arm und 6 Patientinnen und Patienten (3,7%) im Placebo-Arm.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie INDIGO war die für die europäische Zulassung relevante Studie. Die Patientinnen und Patienten in der Studie entsprechen daher der in Europa bzw. Deutschland gültigen Zulassung: Vorasidenib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen [36].

Die Zulassung von Vorasidenib (Voranigo®) umfasst Patientinnen und Patienten mit überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen [36]. Die Monotherapie mit Vorasidenib erfolgt also nach vorheriger Operation.

Laut Zulassungsstudie erfolgte bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Vorasidenib lediglich eine Operation, weitere therapeutische Maßnahmen sind bei diesen Patientinnen und Patienten nicht vorgenommen worden und waren auch nicht geplant. Generell entspricht damit das vorliegende Anwendungsgebiet denjenigen Patientinnen und Patienten, welchen laut Leitlinien Watch-and-Wait-Strategie angeboten werden kann [2, 110]. Das vorliegende Anwendungsgebiet 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. Eine ausführliche Erläuterung zur Eignung der Patientinnen und Patienten der Studie INDIGO für eine Watch-and-Wait-Strategie hinsichtlich der günstigen prognostischen Faktoren befindet sich im Abschnitt zur Studienbeschreibung.

Die Studie wurde an 67 internationalen Zentren durchgeführt, darunter 28 Zentren in Europa, daher repräsentiert die Studienpopulation auch die Patientinnen und Patienten aus Deutschland [3]. Aufgrund der Beteiligung von deutschen Zentren an der Studie ist davon auszugehen, dass der deutsche Behandlungsstandard in der Studie erfüllt wird. Zusätzlich ist innerhalb der europäischen Zentren von einer äquivalenten Versorgung der Patientinnen und Patienten auszugehen, da deutsche und europäische Leitlinien für die Therapie weitestgehend konform sind [2, 110, 114]. Auch in den meisten außereuropäischen Zentren in Kanada, USA und Israel kann angenommen werden, dass der Behandlungsstandard der medizinischen Versorgung in Europa entspricht.

Die Dosierung wurde in der Studie INDIGO so gehandhabt wie in der europäischen, respektive deutschen, Fachinformation vorgesehen [36].

Das Verhältnis von Männern und Frauen in der Studie INDIGO entspricht den Angaben für Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet (der Anteil der Frauen lag in der Studie INDIGO bei 44% und entspricht damit dem Anteil in Deutschland, der bei 43,1% liegt) [115].

Das mediane Erkrankungsalter für IDH-mutierte diffuse Gliome WHO-Grad 2 liegt bei etwa 40 bis 46 Jahren [30, 31, 116]. In der Studie INDIGO liegt das mediane Alter bei etwa 40 Jahren. Da die Subgruppenanalysen nach Alter (<40 Jahre vs. ≥40 Jahre) bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen zeigten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkung von Vorasidenib vom Alter unabhängig ist und die Übertragbarkeit auf das vorliegende Anwendungsgebiet gegeben ist.

Vorasidenib ist für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene zugelassen. Die Einschlusskriterien der Studie INDIGO entsprechen in diesem Punkt dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Da jedoch IDH-mutierte Gliome bei Jugendlichen ab 12 Jahren selten auftreten, konnte in die Studie INDIGO lediglich eine Person im Alter von 16 Jahren eingeschlossen werden, die in den Placebo-Arm randomisiert wurde. Astrozytome und Oligodendrogliome WHO-Grad 2 sind Erkrankungen des Erwachsenenalters. Kinder und Jugendliche sind äußerst selten betroffen. Mit rund 3% spielen die unter 20-Jährigen eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet [115]. IDH-mutierte Oligodendrogliome und Astrozytome, die bei Jugendlichen (≥12 bis <18 Jahre) auftreten, zeigen einen vergleichbaren klinischen Verlauf hinsichtlich des indolenten Wachstums und der günstigen Prognose wie bei Erwachsenen [117-119]. Es zeigen sich keine klinischen Unterschiede im Krankheitsverlauf, unabhängig davon, ob ein IDH-mutiertes Gliom im Alter zwischen 12 und 18 Jahren oder ab einem Alter von 18 Jahren diagnostiziert wird [118, 120]. Auch die EMA teilt die Einschätzung, dass eine Vergleichbarkeit der Erkrankung in den oben genannten Punkten bei Jugendlichen vorliegt [92]. Die Daten der Studie INDIGO werden daher als übertragbar auf Jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren erachtet.

Die meisten der Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO waren weiß (78%) und ein knappes Drittel stammte aus Westeuropa (29%). Es wird daher von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Subgruppenanalysen nach der geografischen Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) zeigen bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), so dass davon ausgegangen wird, dass in der vorliegenden Indikation bezüglich der geografischen Region kein Unterschied in der Wirksamkeit von Vorasidenib besteht.

Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes sind dadurch charakterisiert, dass deren Gliome in der MRT überwiegend keine Kontrastmittelanreicherung aufweisen (Non-enhancing Disease) [36]. Laut Protokoll wurden in die Studie INDIGO nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine Erkrankung ohne bzw. in Ausnahmefällen eine Erkrankung mit minimaler Kontrastmittelanreicherung vorlag [3]. Damit entspricht die Studienpopulation dem Anwendungsgebiet und die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der Zulassung entsprechend [36] lag bei allen in die Studie INDIGO eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein positiver IDH-Mutationsstatus vor und die Verteilung der IDH1- und IDH2-Mutationen entspricht dem deutschen Versorgungskontext. In der Studie INDIGO lag bei 95% der Patientinnen und Patienten eine IDH1-Mutation vor und bei 5% eine IDH2-Mutation. Einer Studie von Hartmann et al. zufolge befinden sich bei Astrozytomen und Oligodendrogliomen (WHO-Grad 2) 97,1% der IDH-Mutationen im *IDH1*-Gen und 2,9% im *IDH2*-Gen [121]. Die Verteilungen für IDH1- und IDH2-Mutationen liegen daher in einer vergleichbaren Größenordnung.

Bei allen Patientinnen und Patienten der Studie INDIGO wurde mindestens eine vorherige Operation aufgrund von Gliom durchgeführt. Dies entspricht damit der Zulassung [36]. Grundsätzlich ist auch hinsichtlich des deutschen Versorgungskontextes davon auszugehen, dass die Rate an durchgeführten Operationen (Biopsie oder Resektion) entsprechend der Empfehlung der deutschen Leitlinien bei nahezu 100% liegt [2, 110]. In der Studie INDIGO sollten seit der letzten Operation mindestens ein Jahr¹⁹ und nicht mehr als fünf Jahre vor der Randomisierung vergangen sein. In der Fachinformation sind bezüglich der Zeit seit der letzten Operation keine Angaben enthalten [36]. Da die Zeit seit der letzten Operation beim Gliom kein bekannter prognostischer oder prädiktiver Faktor ist [2], wird davon ausgegangen, dass dies auf die Übertragbarkeit keinen Einfluss hat. Subgruppenanalysen bezüglich der Zeit seit der letzten Operation bis Randomisierung (<2 Jahre vs. 2-<4 Jahre vs. ≥4 Jahre) zeigen bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), so dass davon ausgegangen wird, dass bezüglich der Zeit seit der letzten Operation kein Unterschied in der Wirksamkeit von Vorasidenib besteht.

Laut Fachinformation ist Vorasidenib für Patientinnen und Patienten mit Astrozytom oder Oligodendrogliom zugelassen [36]. In der Studie INDIGO lag bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein Astrozytom oder Oligodendrogliom vor. Damit entspricht die vorliegende Studie dem Zulassungsstatus. Die Verteilung der Patientinnen und Patienten mit einem Astrozytom bzw. einem Oligodendrogliom in der Studie INDIGO spiegelt in etwa den deutschen Versorgungskontext wider. Daten des deutschen Log-Glio-Registers zufolge beträgt der Anteil an Astrozytomen 45,5%, bezogen auf IDH1-mutierte Astrozytome oder Oligodendrogliome mit WHO-Grad 2. Für Oligodendrogliome liegt der Anteil bei 54,5% [122]. In der Studie INDIGO liegt der Anteil an Astrozytomen mit 48% bzw. Oligodendrogliomen mit 52% in einer vergleichbaren Größenordnung. Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse zum 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) durchgeführt. Bei IDH-mutierten Gliomen entspricht eine Kodeletion von 1p19q diagnostisch einem Oligodendrogliom [110]. Subgruppenanalysen nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) zeigen bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), so dass davon ausgegangen wird, dass in der vorliegenden Indikation bezüglich des histomorpho-

¹⁹ In der Studie INDIGO sollte seit der letzten Operation mindestens ein Jahr vergangen sein, damit keine Patientinnen und Patienten mit schnell progredienten Tumoren in die Studie eingeschlossen werden. So sollte sichergestellt werden, dass die Patientinnen und Patienten im Falle einer Randomisierung in den Placebo-Arm für eine Watch-and-Wait-Strategie geeignet sind.

logischen/molekularpathologischen Subtyps kein Unterschied in der Wirksamkeit von Vorasidenib besteht. Insgesamt wird bezüglich des Subtyps von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Entsprechend der Fachinformation umfasst das Anwendungsgebiet von Vorasidenib Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Astrozytom oder Oligodendrogliom WHO-Grad 2 [36]. In der Studie INDIGO erfolgte die Klassifikation nach den Kriterien der WHO von 2016 [3], welche zum Zeitpunkt des Studienbeginns die aktuelle Version zur Klassifikation der Gliome darstellte [123]. Im Jahr 2021 fand eine Aktualisierung der WHO-Klassifikationskriterien statt [124]. Diese Kriterien finden, entsprechend der Empfehlung deutscher Leitlinien, mittlerweile Berücksichtigung im deutschen Versorgungskontext [2, 110]. Sowohl die WHO-Klassifikationskriterien von 2016 als auch die WHO-Klassifikationskriterien von 2021 beruhen auf einer integrierten Diagnose basierend auf histomorphologischen Merkmalen und molekulargenetischen Parametern [2, 123, 124]. Im Hinblick auf IDH-mutierte Astrozytome und Oligodendrogliome WHO-Grad 2 unterscheiden sich die Versionen von 2016 und 2021 nur geringfügig. Die Studienpopulation entspricht somit weitgehend dem Zulassungsstatus.

Unterschiede zwischen den Klassifikationen im Hinblick auf IDH-mutierte Astrozytome oder Oligodendrogliome WHO-Grad 2 betreffen den CDKN2A-Status. So sind Patientinnen und Patienten mit homozygoter Deletion des CDKN2A/B im Falle von Astrozytomen gemäß der WHO-Klassifikation 2021 dem WHO-Grad 4 zuzuordnen [125]. In der Studie INDIGO wiesen 2 Personen im Placebo-Arm eine homozygote Deletion des CDKN2A auf. Da es sich in beiden Fällen um Oligodendrogliome handelt, bleibt die Einstufung zu WHO-Grad 2 für diese beiden Personen auch nach WHO-Klassifikation 2021 erhalten. Der Mutationsstatus für CDKN2A lag allerdings nur für 61% der Patientinnen und Patienten der Studie INDIGO vor. Analog zu den Patientinnen und Patienten mit bekanntem Mutationsstatus wird jedoch davon ausgegangen, dass sich unter den Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus nur wenige weitere Fälle mit homozygoter Deletion des CDKN2A befinden. Eine homozygote Deletion des CDKN2A/B tritt bei Astrozytomen mit WHO-Grad 2 im Vergleich zu höheren WHO-Graden eher selten auf. In der Literatur sind für Gliome WHO-Grad 2 Angaben mit 0% bis 10% zu finden [126, 127]. Der Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO ist demnach auch nach den aktuellen WHO-Kriterien IDH-mutierten Astrozytomen oder Oligodendrogliomen WHO-Grad 2 zuzuordnen und die Übertragbarkeit der vorliegenden Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist diesbezüglich gegeben.

In die Studie INDIGO wurden basierend auf den Einschlusskriterien Patientinnen und Patienten mit einem Score $\geq 80\%$ auf der Karnofsky-Leistungsskala eingeschlossen [3]. In der Studie wiesen 54% der Patientinnen und Patienten einen Score von 100% auf, bei 46% lag der Score bei 80-90%, lediglich eine Person im Vorasidenib-Arm hatte einen Score von 60-70%. Hinsichtlich der Verteilung der Scores für die Karnofsky-Leistungsskala liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine geeigneten Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag vor. In einer österreichischen Studie von Mair et al. wurden Baseline-Charakteristika für Patientinnen und Patienten berichtet, die annähernd der Studienpopulation entsprechen. Im

Median liegt der Score für die Karnofsky-Leistungsskala hier bei 90% (Spanne: 70-100%) [128]. Es wird daher angenommen, dass auch im deutschen Versorgungskontext der Großteil der betroffenen Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Score $\geq 80\%$ auf der Karnofsky-Leistungsskala aufweist und die Studienergebnisse damit übertragbar sind.

Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben, wurden die Endpunkte nach international gültigen, objektiven Kriterien erhoben, die im deutschen Versorgungsalltag überwiegend in gleicher Weise angewandt werden.

Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie INDIGO in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
INDIGO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie INDIGO ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm). Aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit – die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und den wichtigsten sekundären Endpunkt schon beim Datenschnitt der Interimanalyse 2 – empfahl das IDMC die Entblindung der Studie INDIGO. Bis zum Datenschnitt der Interimanalyse 2 war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie INDIGO als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mor- talität		Morbidität							Gesundheits- bezogene Lebens- qualität		Sicherheit	
	OS	PFS	Epileptische Anfälle	Tumorzustand	Tumorzustand	Tumorzustand ^a	Zeit bis zur nächsten Intervention	Zeit bis zur malignen Transformation	VAS des EQ-5D-5L	PGI ^b	Neurokognitive Funktion	FACT-Br ^c	UE
INDIGO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Bestehend aus objektivem Ansprechen , CR+PR, TTR und DOR, Dauer der Tumorkontrolle													
b: PGI-S, PGI-C, PGI-F													
c: Inklusive Subskalen													
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.													

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes Endpunkts in einem separaten Abschnitt untersucht. Alle hier präsentierten Daten sind dem Studienbericht der Studie [3] oder dem Anhang 4-G entnommen. Es werden die aktuellen Datenschnitte zum 07.03.2023 für alle Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie zum 06.09.2023 für die Sicherheitsendpunkte herangezogen. Die Ergebnisse der ergänzenden Analysen und Sensitivitätsanalysen sind dem Anhang 4-G zu entnehmen. Die Ergebnisse des Datenschnitts der primären Analyse vom 06.09.2022, welche im Anhang 4-H dargestellt sind, sind konsistent mit den Ergebnissen der hier dargestellten Analysen und bestätigen damit die Robustheit der beobachteten Effekte.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Gesamtüberlebens

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Falls nicht bekannt war, ob die Patientin oder der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts verstorben war, wurde die Überlebenszeit zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: HR inkl. 95%-KI) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Als Analysepopulation wird das FAS zugrunde gelegt.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023.</p> <p>Ergänzend werden in Anhang 4-G und Anhang 4-H die vollständigen Ergebnisse und Kaplan-Meier-Kurven beider Datenschnitte dargestellt.</p>
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtüberleben	niedrig	ja ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Studie wurde am 07.03.2023 nach Empfehlung des IDMC aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit entblindet. Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zu diesem Zeitpunkt gewährleistet.						
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben war ein weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie bis zur Entblindung der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts war basierend auf dem FAS mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells präspezifiziert. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach für die Studie INDIGO als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Studie INDIGO trat zum Datenschnitt 07.03.2023 ein Todesfall im Vorasidenib-Arm auf. Zum Datenschnitt vom 06.09.2022 war noch kein Todesfall aufgetreten. Die Ergebnisse und die Kaplan-Meier-Kurven sind Anhang 4-G und Anhang 4-H zu entnehmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.2 Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-19: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Das progressionsfreie Überleben war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung (gemäß BIRC nach modifiziertem RANO-LGG) oder Tod aus jeglicher Ursache. Die Tumorbewertung fand zum Screening und danach alle 12 Wochen (± 7 Tage), beginnend an Behandlungszyklus 4 Tag 1, bis zur Progression statt. Ab Behandlungszyklus 37 wurden die Tumorbewertungen alle 6 Monate für die nächsten 2 Jahre und danach jährlich bis zur Progression durchgeführt.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Progression oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung beendeten, wurden bei der EOT-Visite und danach alle 12 Wochen (± 7 Tage) Tumoruntersuchungen durchgeführt.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die zum Datenschnitt am Leben waren und keine radiologische Progression nach modifizierten RANO-LGG gemäß BIRC hatten, wurden zensiert. Patientinnen und Patienten, die nach zwei oder mehr nicht adäquaten oder fehlenden Tumorbewertungen eine Progression aufwiesen oder verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert. Patientinnen oder Patienten, die vor einer durch das BIRC bestätigten Progression eine anschließende Antitumorthérapie begannen, wurden ebenso zensiert.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: HR inklusive 95%-KI) und eines 2-seitigen Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Zur Bestimmung der medianen Dauer des progressionsfreien Überlebens werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die Berechnung der KI für den Median erfolgt nach der Brookmeyer-Crowley-Methode (1982). Die grafische Darstellung für den maßgeblichen Datenschnitt erfolgt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u></p> <p>Als ergänzende Analyse wird das progressionsfreie Überleben nach modifizierten RANO-LGG gemäß der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal dargestellt. Bei der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal fließen zusätzlich zu den radiologischen Befunden auch Informationen zum klinisch-neurologischen Status der Patientinnen und Patienten sowie zum Kortikosteroidverbrauch in die Bewertung mit ein.</p> <p>Als Analysepopulation wird das FAS zugrunde gelegt.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023. Ergänzend werden in Anhang 4-G die Ergebnisse und Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse sowie in Anhang 4-H der Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das progressionsfreie Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Zusätzlich wurde die Tumorprogression verblindet durch ein BIRC nach modifizierten RANO-LGG alle 12 Wochen beurteilt. Als ergänzende Analyse wird das progressionsfreie Überleben nach modifizierten RANO-LGG gemäß der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal dargestellt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	
PFS nach BIRC	54/168 (32,1)	N.B. [22,11; N.B.]	104/163 (63,8)	11,37 [11,10; 13,86]	0,35 [0,25; 0,49] <0,0001
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm). Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023.					

Insgesamt trat nach der Bewertung durch das BIRC zum Datenschnitt vom 07.03.2023 bei 54 Patientinnen und Patienten (32,1%) im Vorasidenib-Arm ein Progress auf, im Placebo-Arm bei 104 Patientinnen und Patienten (63,8%). Alle Ereignisse beim progressionsfreien Überleben waren auf einen Progress zurückzuführen. Für das progressionsfreie Überleben ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,49]; $p < 0,0001$) und entspricht einer Risikoreduktion für eine klinische Progression von 65% unter Vorasidenib. Die mediane Zeit bis zur klinischen Progression wurde im Vorasidenib-Arm zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Im Placebo-Arm lag die mediane Zeit bis zur klinischen Progression bei 11,37 Monaten. Diese Ergebnisse sind konsistent mit dem primären Datenschnitt der Studie vom 06.09.2022, wodurch die Validität und Robustheit der Studie und der Ergebnisse unterstrichen wird.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des progressionsfreien Überlebens gemäß der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Analyse ergibt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten im Vorasidenib-Arm gegenüber der Behandlung unter Placebo (HR [95%-KI]: 0,34 [0,23; 0,50]; $p < 0,0001$) und entspricht einer Risikoreduktion für eine klinische Progression von 66% unter Vorasidenib. Die Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen des Datenschnitts vom 06.09.2022, die ergänzend in Anhang 4-H dargestellt werden.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

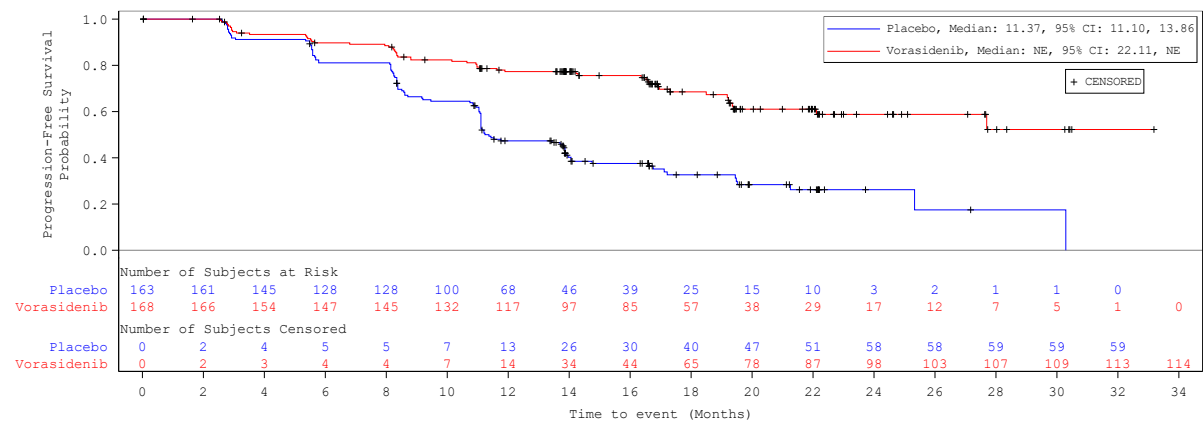


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Bewertung des BIRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studienggebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Epileptische Anfälle – RCT

Tabelle 4-22: Operationalisierung von epileptischen Anfällen

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Die Häufigkeit und Schwere von epileptischen Anfällen wurde über ein Patiententagebuch, mit dem auch die Einhaltung der Einnahme der Studienmedikation dokumentiert wurde, erfasst. In diesem Tagebuch notierten die Patientinnen und Patienten täglich ihre Anfallaktivität, einschließlich Häufigkeit, Schweregrad und Bewusstseinsverlust aufgrund von Anfällen. Die Patientinnen und Patienten vermerkten die Anzahl der epileptischen Anfälle, die am vorangegangenen Kalendertag aufgetreten sind und den Schweregrad des schwersten epileptischen Anfalls des Vortages auf einer Skala von 1 (nicht schlimm) bis 10 (so schlimm, wie man es sich nur vorstellen kann) und jede Art von Bewusstseinsverlust aufgrund von Anfällen. Bei jeder Visite am ersten Tag jedes Zyklus wird die im Tagebuch festgehaltene Anfallaktivität durch den Studienarzt überprüft und ausgewertet.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wurden die Raten der Anfälle in den Behandlungsgruppen unter Verwendung eines negativ binomialen Regressionsmodells verglichen. Das Modell enthält die Anzahl an epileptischen Anfällen zu Baseline, die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen als fixe Effekte. Der Logarithmus (zur Basis e) der Nachbeobachtungszeit wird als Offset-Variable im Modell verwendet, um Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Expositionszeiten zu berücksichtigen. Der geschätzte Behandlungseffekt (Rate Ratio) sowie das entsprechende 95% -KI und der zweiseitige p-Wert werden präsentiert.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u></p> <p>Als ergänzende Analyse wurden die Raten der Anfälle in den Behandlungsgruppen unter Verwendung eines negativ binomialen Regressionsmodells für Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode berechnet. Das Modell enthält die Anzahl an epileptischen Anfällen zu Baseline, die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen als fixe Effekte. Der Logarithmus (zur Basis e) der Nachbeobachtungszeit wird als Offset-Variable im Modell verwendet, um Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Expositionszeiten zu berücksichtigen. Die On-treatment-Periode beginnt mit Start der Studienbehandlung und endet mit der Beendigung der Studienbehandlung plus 28 Tage oder dem Start einer nachfolgenden Antitumorthherapie. Der geschätzte Behandlungseffekt (Rate Ratio) sowie das entsprechende 95% -KI und der zweiseitige p-Wert werden präsentiert.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Zusätzlich wird eine stetige Analyse mittels MMRM und standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) dargestellt. Das Modell beinhaltet als Einflussvariablen die Behandlung, die Visite, die Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion aus Visite und Behandlung bei Visite als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur wird verwendet, um die Varianz-Kovarianz-Matrix über die verschiedenen Zeitpunkte (Visiten) einer Person zu modellieren. Falls es bei der Verwendung einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Struktur zu Nicht-Konvergenz kommt, wird nacheinander die folgende Struktur verwendet, bis Konvergenz erreicht wird: Toeplitz, AR(1), Compound Symmetry. Es werden für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert zu Baseline, der LS-MW der Veränderung zum Baseline-Wert und die Differenz der LS-MW-Veränderungen von Baseline zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigem 95%-KI wird grafisch dargestellt. Da das Modell für den Datenschnitt zum 07.03.2023 nicht konvergierte, kann lediglich der Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt werden.</p>

Studie	Operationalisierung
	Als Analysepopulation wird, sofern nicht anders beschrieben, das FAS zugrunde gelegt.
	Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023.
	Ergänzend werden in Anhang 4-G die Ergebnisse und Verlaufsgrafiken für die ergänzende Analyse und die Sensitivitätsanalyse sowie in Anhang 4-H die Ergebnisse und Verlaufsgrafiken des Datenschnitts vom 06.09.2022 dargestellt.
	Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für epileptische Anfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Epileptische Anfälle	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt epileptische Anfälle wurde als explorativer Endpunkt in der Studie INDIGO untersucht. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Häufigkeit der Anfälle wurde täglich von den Patientinnen und Patienten über ein Patiententagebuch erfasst. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Das negativ binomiale Regressionsmodell zur Schätzung des Behandlungseffekts enthält als Kovariaten die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen. Zusätzlich wurde eine stetige Analyse mittels MMRM durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt epileptische Anfälle wird demnach als niedrig bewertet.

Tabelle 4-24 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten des Fragebogens pro Zyklus.

Tabelle 4-24: Rücklaufquoten für epileptische Anfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Studie INDIGO Mess- instrument Zeitpunkt	Vorasidenib		Placebo	
	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)
Epileptische Anfälle				
Baseline	168	162 (96,4)	163	152 (93,3)
Zyklus 1	167	163 (97,6)	163	160 (98,2)
Zyklus 2	167	164 (98,2)	162	156 (96,3)
Zyklus 3	167	163 (97,6)	161	152 (94,4)
Zyklus 4	166	159 (95,8)	159	153 (96,2)
Zyklus 5	166	150 (90,4)	157	149 (94,9)
Zyklus 6	166	151 (91,0)	157	150 (95,5)
Zyklus 7	166	148 (89,2)	154	142 (92,2)
Zyklus 8	166	145 (87,3)	149	133 (89,3)
Zyklus 9	165	143 (86,7)	146	132 (90,4)
Zyklus 10	164	138 (84,1)	144	129 (89,6)
Zyklus 11	163	132 (81,0)	130	116 (89,2)
Zyklus 12	162	135 (83,3)	129	114 (88,4)
Zyklus 13	161	132 (82,0)	127	107 (84,3)
Zyklus 14	158	127 (80,4)	113	94 (83,2)
Zyklus 15	153	119 (77,8)	107	90 (84,1)
Zyklus 16	140	106 (75,7)	94	75 (79,8)
Zyklus 17	128	98 (76,6)	81	66 (81,5)
Zyklus 18	119	87 (73,1)	72	56 (77,8)
Zyklus 19	108	78 (72,2)	66	50 (75,8)
Zyklus 20	97	73 (75,3)	55	42 (76,4)
Zyklus 21	90	64 (71,1)	49	37 (75,5)
Zyklus 22	81	57 (70,4)	43	33 (76,7)
Zyklus 23	70	51 (72,9)	36	27 (75,0)
Zyklus 24	59	43 (72,9)	30	23 (76,7)

Studie INDIGO Mess- instrument Zeitpunkt	Vorasidenib		Placebo	
	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)
Zyklus 25	52	39 (75,0)	22	18 (81,8)
Zyklus 26	41	32 (78,0)	17	11 (64,7)
Zyklus 27	33	30 (90,9)	11	10 (90,9)
Zyklus 28	27	24 (88,9)	10	9 (90,0)
Zyklus 29	21	17 (81,0)	7	5 (71,4)
Zyklus 30	14	14 (100)	6	4 (66,7)
Zyklus 31	13	9 (69,2)	4	3 (75,0)
Zyklus 32	11	9 (81,8)	4	2 (50,0)
Zyklus 33	8	6 (75,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 34	6	6 (100)	2	1 (50,0)
Zyklus 35	3	3 (100)	1	1 (100,0)
Zyklus 36	3	3 (100)	0	0
Zyklus 38	1	1 (100)	0	0
<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Visite noch lebend und ohne Cross-over zu Vorasidenib waren.</p> <p>Der Baseline-Wert basiert auf Daten, die an Zyklus 1 Tag 1 erhoben wurden und umfasst eine Bewertung der Anzahl an epileptischen Anfällen in den letzten 30 Tagen.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 07.03.2023</p>				

Die Rücklaufquote bei den epileptischen Anfällen, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Fragebögen pro Erhebungszeitpunkt, lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei über 70%. Entsprechendes gilt für den primären Datenschnitt der Studie vom 06.09.2022.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Rate der epileptischen Anfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasidenib N=168	Placebo N=163
Anzahl Personen mit epileptischem Anfall (%)	53 (31,5)	55 (33,7)
Anzahl epileptische Anfälle	1.541	5.124
Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr	5,9	24,2
Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ^a [95%-KI]	4,4 [2,0; 9,4]	12,5 [5,5; 28,4]
Rate Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] p-Wert	0,35 [0,12; 0,99] 0,0472	
a: Negativ binomiales Regressionsmodell. Das Modell enthält die Anzahl an epileptischen Anfällen zu Baseline, die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen als fixe Effekte. Der Logarithmus (zur Basis e) der Nachbeobachtungszeit wird als Offset-Variable im Modell verwendet.		
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Datenschnitt: 07.03.2023		

Der bewertungsrelevante Datenschnitt vom 07.03.2023 berichtete im Vorasidenib-Arm von 53 Personen mit insgesamt 1.541 epileptischen Anfällen. Die Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr lag bei 4,4. Im Placebo-Arm wurden von 55 Personen insgesamt 5.124 epileptische Anfälle berichtet. Die Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr lag hier bei 12,5.

Das Rate Ratio der epileptischen Anfälle pro Personenjahr liegt bei 0,35 [0,12; 0,99]; p=0,0472. Patienten, die mit Vorasidenib behandelt werden, zeigen eine um 65% niedrigere Rate an epileptischen Anfällen pro Personenjahr als Patientinnen und Patienten unter Placebo. Beim Auftreten der epileptischen Anfälle zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen des Datenschnitts vom 06.09.2022, die ergänzend in Anhang 4-H dargestellt werden.

Der erhebliche Vorteil zugunsten von Vorasidenib in der Hauptanalyse konnte durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt werden: Hier wurden nur Patientinnen und Patienten betrachtet, welche in der Studie von epileptischen Anfällen betroffen waren (Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode). Tabelle 4-26 stellt

die Ergebnisse für die Rate der epileptischen Anfälle bei Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall dar.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Rate der epileptischen Anfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasidenib N=54	Placebo N=56
Anzahl Personen mit epileptischem Anfall (%) ^a	53 (98,1)	55 (98,2)
Anzahl epileptische Anfälle	1.541	5.124
Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr	17,1	69,7
Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ^b [95%-KI]	18,2 [8,4; 39,5]	51,2 [22,9; 114,8]
Rate Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] p-Wert	0,36 [0,14; 0,89] 0,0263	
a: Personen, die während der On-treatment-Periode einen epileptischen Anfall berichtet haben. b: Negativ binomiales Regressionsmodell mit Kovariaten Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen.		
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023		

Im Vorasidenib-Arm wurden von 53 Personen 1.541 epileptische Anfälle gemeldet. Die Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr lag bei 18,2. Im Placebo-Arm wurden von 55 Personen insgesamt 5.124 epileptische Anfälle berichtet. Die Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr lag bei 51,2.

Das Rate Ratio der epileptischen Anfälle pro Personenjahr liegt bei 0,36 [0,14; 0,89]; p=0,0263. Patientinnen und Patienten, die mit Vorasidenib behandelt werden, zeigen somit eine um 64% niedrigere Rate an epileptischen Anfällen pro Personenjahr als Patientinnen und Patienten unter Placebo. Beim Auftreten der epileptischen Anfälle zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse und unterstreicht dadurch die Validität der Ergebnisse.

Als Sensitivitätsanalyse wurde eine stetige Analyse mittels MMRM und standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet (Datenschnitt 06.09.2022, da das Modell für den Datenschnitt zum 07.03.2023 nicht konvergierte). Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigt sich eine statistisch signifikante Veränderung für die Anzahl der epileptischen Anfälle zugunsten von Vorasidenib (Hedges' g [95%-KI]: -0,1 [-0,76; 0,52]; p=0,7136). Zu Zyklus 20, dem letzten Zyklus, zu dem über 10 Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen

eingeschlossen waren, zeigt sich eine Mittelwertdifferenz der Krampfanfälle von -4,3 [-6,78; -1,77]; $p=0,0009$ zugunsten von Vorasidenib (Hedges' g [95%-KI]: -0,4 [-1,00; 0,28]; $p=0,2742$).

Die grafische Darstellung der mittleren Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für epileptische Anfälle ist in Anhang 4-H dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Tumorwachstum: Tumorzust – RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Tumorzusts

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Der Endpunkt Tumorzust ist definiert als die Veränderung des Tumorzusts in Kubikmillimetern (mm³). Die Bestimmung des Tumorzusts wurde durch das BIRC zu Baseline durchgeführt und folgte anschließend dem Zeitplan der Tumorbewertung für das progressionsfreie Überleben.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Die Veränderung des Tumorzusts wurde als stetige Analyse mittels MMRM und standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet. Das Modell beinhaltet als Einflussvariablen die Behandlung, die Visite, die Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion aus Visite und Behandlung bei Visite als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur wird verwendet, um die Varianz-Kovarianz-Matrix über die verschiedenen Zeitpunkte (Visiten) einer Person zu modellieren. Falls es bei der Verwendung einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Struktur zu Nicht-Konvergenz kommt, wird nacheinander die folgende Struktur verwendet, bis Konvergenz erreicht wird: Toeplitz, AR(1), Compound Symmetry. Es werden für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert zu Baseline in mm³, der LS-MW der prozentualen Veränderung zum Baseline-Wert und die Differenz der LS-MW-Veränderungen von Baseline zwischen den Behandlungsarmen dargestellt.</p> <p>Die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert wird wie folgt berechnet:</p> $\text{Prozentuale Veränderung vom Ausgangswert} = 100 \times ((\text{Tumorzust bei Visite} - \text{Tumorzust beim Ausgangswert}) / \text{Tumorzust beim Ausgangswert}).$ <p>Die prozentuale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Tumorzusts mit zugehörigem 95%-KI wird grafisch dargestellt.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u></p> <p><u>Tumorzust nach dem Wechsel zu Vorasidenib:</u></p> <p>Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse.</p> <p>Als Analysepopulation wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten herangezogen, die zu Placebo randomisiert und nach bestätigtem Progress zu Vorasidenib gewechselt sind (Cross-over).</p> <p><u>Korrelationsanalyse zwischen Tumorzust und epileptischen Anfällen</u></p> <p>Die Anzahl der epileptischen Anfälle wird anhand eines MMRM analysiert, das die Anzahl der epileptischen Anfälle zu Studienbeginn, den Logarithmus des Tumorzusts bei jeder Visite und den Stratifizierungsfaktor 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) als feste Effekte berücksichtigt. Die Variable Person wurde als zufälliger Effekt aufgenommen. Die Visiten wurden als kategoriale Variable aufgenommen. Es wurde die Kovarianzmatrix erster Ordnung nach dem autoregressiven Modell verwendet.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Zusätzlich wurde die absolute Veränderung des Tumorzusts mittels MMRM und standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet. Das Modell beinhaltet als Einflussvariablen die Behandlung, die Visite, die Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion aus Visite und Behandlung bei Visite als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur wird verwendet, um die Varianz-Kovarianz-Matrix über die verschiedenen Zeitpunkte (Visiten) einer Person zu modellieren. Falls es bei der Verwendung einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Struktur zu Nicht-Konvergenz kommt, wird nacheinander die folgende Struktur verwendet, bis Konvergenz erreicht wird: Toeplitz, AR(1), Compound Symmetry. Die Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Tumorzusts mit zugehörigem 95%-KI wird grafisch dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Als Analysepopulation wird, sofern nicht anders beschrieben, das FAS zugrunde gelegt. Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023. Ergänzend werden in Anhang 4-G die Ergebnisse für die ergänzenden Analysen, die Sensitivitätsanalyse sowie in Anhang 4-H alle Analysen für den Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt.
	Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Tumorstadium in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tumorstadium	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Tumorstadium wurde im Rahmen der Tumorbewertung in der Studie INDIGO zur Analyse der Tumorstadiumswachstumsrate erfasst. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Das Tumorstadium wurde verblindet durch ein BIRC nach modifizierten RANO-LGG alle 12 Wochen beurteilt und war durch das Protokoll standardisiert. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurde eine stetige Analyse durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumorstadium wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen [MWD]) auf Basis von MMRM des prozentualen Tumorumfanges (in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Erhebungs- zeitpunkte	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib vs. Placebo	
	Änderung von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt		Änderung von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt		ΔLS-MW [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)		
Baseline						
	167/168 (99,4)	MW (SD) 16.204,41 (29.544,83) Median [Min; Max] 9.582,00 [735,7; 332.049,3]	163/163 (100)	MW (SD) 12.819,34 (15.669,49) Median [Min; Max] 7.608,00 [843,8; 96.441,5]		
Zyklus 4						
	162/168 (96,4)	1,5 (3,21)	159/163 (97,5)	11,5 (3,25)	-10,0 [-18,02; -1,93] 0,0152	-0,4 [-0,65; -0,21] 0,0001
Zyklus 7						
	154/168 (91,7)	0,0 (3,22)	152/163 (93,3)	20,1 (3,26)	-20,1 [-28,17; -12,00] <0,0001	-0,7 [-0,88; -0,42] <0,0001
Zyklus 10						
	145/168 (86,3)	-1,5 (3,25)	139/163 (85,3)	28,2 (3,29)	-29,7 [-37,88; -21,55] <0,0001	-0,9 [-1,12; -0,63] <0,0001
Zyklus 13						
	137/168 (81,5)	0,0 (3,28)	120/163 (73,6)	36,4 (3,34)	-36,4 [-44,72; -28,12] <0,0001	-1,1 [-1,32; -0,79] <0,0001

Erhebungs- zeitpunkte	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib vs. Placebo	
	Änderung von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt		Änderung von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt		ΔLS-MW [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)		
Zyklus 16						
	126/168 (75,0)	0,8 (3,33)	92/163 (30,7)	45,1 (3,47)	-44,3 [-52,92; -35,77] <0,0001	-1,0 [-1,24; -0,68] <0,0001
Zyklus 19						
	91/168 (54,2)	0,3 (3,47)	58/163 (35,6)	49,9 (3,75)	-49,6 [-58,84; -40,35] <0,0001	-1,1 [-1,48; -0,77] <0,0001
Zyklus 22						
	70/168 (41,7)	2,1 (3,67)	41/163 (25,2)	61,0 (4,12)	-58,9 [-68,96; -48,76] <0,0001	-1,1 [-1,52; -0,70] <0,0001
Zyklus 25						
	45/168 (26,8)	2,3 (4,01)	24/163 (14,7)	69,0 (4,74)	-66,7 [-78,27; -55,17] <0,0001	-1,3 [-1,88; -0,79] <0,0001
Zyklus 28						
	25/168 (14,9)	1,5 (4,43)	9/163 (5,5)	64,4 (5,96)	-62,8 [-76,94; -48,72] <0,0001	-1,4 [-2,28; -0,61] 0,0007
Zyklus 31						
	13/168 (7,7)	-8,5 (5,49)	4/163 (2,5)	63,9 (8,56)	-72,4 [-92,10; -52,70] <0,0001	-1,3 [-2,51; -0,10] 0,0337
Zyklus 34						
	7/168 (4,2)	-10,0 (7,37)	1/163 (0,6)	61,9 (17,06)	-71,9 [-108,46; -35,34] 0,0002	N.B.

Erhebungs- zeitpunkte	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib vs. Placebo	
	Änderung von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt		Änderung von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt		ΔLS-MW [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)		
Gesamter Beobachtungszeitraum						
	163/168 (97,0)	-1,0 (3,11)	159/163 (97,5)	46,5 (3,69)	-47,5 [-56,16; -38,90] <0,0001	-0,8 [-1,35; -0,25] 0,0045
In das MMRM-Modell gehen die Behandlung, die Visite, die Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, die Baseline-Werte als Kovariablen ein. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wird zur Modellierung der Fehler innerhalb eines Subjekts verwendet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird folgende Reihenfolge verwendet: Toeplitz, AR(1) und Compound Symmetry.						
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Datenschnitt: 07.03.2023						

Für den Datenschnitt vom 07.03.2023 lag die mittlere prozentuale Veränderung des Tumorstadiums bei Patientinnen und Patienten, die mit Vorasidenib behandelt wurden, über den gesamten Beobachtungszeitraum bei insgesamt -1,0%, was einen Rückgang des Tumors um 1% bedeutet. Bei Patientinnen und Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, lag die mittlere prozentuale Änderung des Tumorstadiums über den gesamten Beobachtungszeitraum bei insgesamt 46,5%, also eine deutliche Zunahme des Tumorstadiums. Daraus resultiert über den gesamten Beobachtungszeitraum eine statistisch signifikante Veränderung des prozentualen Tumorstadiums bei einer Mittelwertdifferenz von -47,5% ([95%-KI]: [-56,16; -38,90]; $p < 0,0001$) zugunsten von Vorasidenib. Diese Änderung ist klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,8 [-1,35; -0,25]; $p = 0,0045$). Dieser Vorteil wird durch statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede für alle Zyklen von Zyklus 4 bis Zyklus 28 bestätigt.

Die Verlaufskurve des prozentualen Tumorstadiums ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

Ergänzend wurde die Veränderung des Tumorstadiums (in mm^3 und %) nach dem Wechsel zu Vorasidenib analysiert. Da die Zahl der Patienten in dieser Sensitivitätsanalyse bei späteren Visiten abnimmt und dadurch die Interpretation der Ergebnisse schwierig ist, wird zum Vergleich hier Zyklus 13 als letzte Visite mit über 10 Patienten herangezogen, was in etwa der medianen Behandlungsdauer für Placebo entspricht. Es zeigt sich, dass der Tumor unter Placebo-Behandlung deutlich wächst, während sich die Tumorstadiumgröße bei der Behandlung mit Vorasidenib tendenziell abnimmt.

Eine zweite ergänzende Analyse wurde als Korrelationsanalyse zwischen Tumorstadium und epileptischen Anfällen durchgeführt. Ein MMRM wurde angewandt, um zu beurteilen, ob es im Beobachtungszeitraum der Studie eine Beziehung zwischen der Anzahl von Anfällen und dem Tumorstadium gibt. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der

Häufigkeit von epileptischen Anfällen und der Größe des Tumors (Korrelationskoeffizient 0,7; $p=0,007$).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur mittleren absoluten Veränderung des Tumorstadiums bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Verlaufskurve des absoluten Tumorstadiums ist in Abbildung 4-5 dargestellt. Außerdem sind die Ergebnisse sowohl zu mittleren prozentualen als auch zur mittleren absoluten Veränderung konsistent mit dem primären Datenschnitt der Studie vom 06.09.2022, wodurch die Validität und Robustheit der Studie und der Ergebnisse unterstrichen wird.

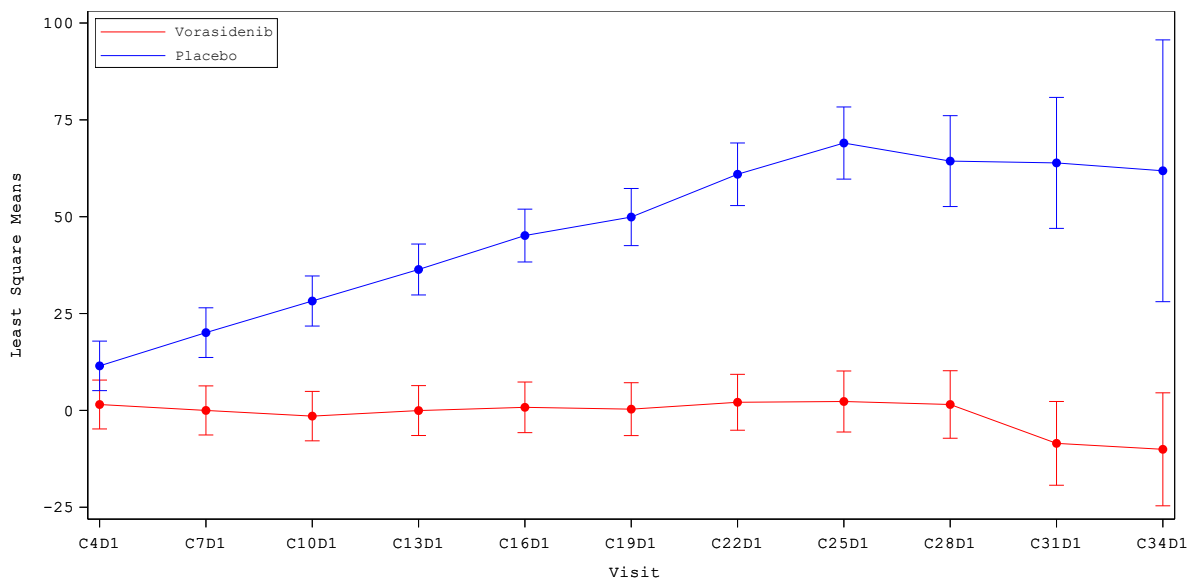


Abbildung 4-4: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für das Tumorstadium (in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

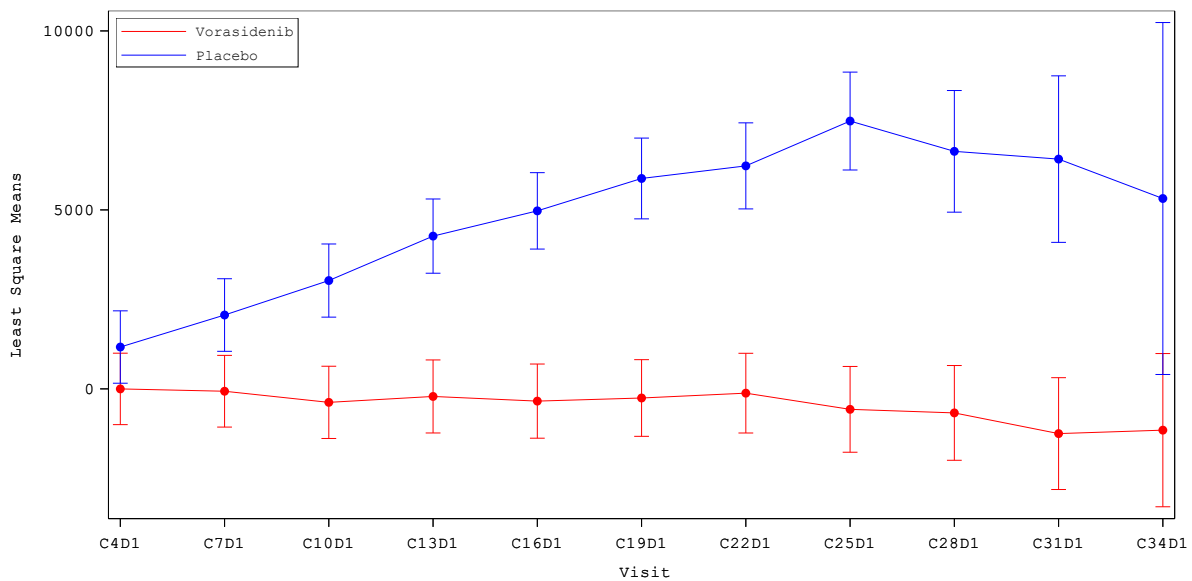


Abbildung 4-5: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für das Tumorstadium (in mm³) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Tumorwachstum: Tumorwachstumsrate – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Tumorwachstumsrate

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Die Tumorwachstumsrate ist definiert als die prozentuale Veränderung des Tumorzvolumens alle 6 Monate während der Behandlung. Die Bestimmung des Tumorzvolumens durch das BIRC wurde zu Baseline durchgeführt und folgte anschließend dem Zeitplan der Tumorbewertung für das progressionsfreie Überleben.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden und auf eine Behandlung mit Vorasidenib wechselten, folgten dem Plan zur Tumorbewertung analog zum progressionsfreien Überleben beginnend mit Behandlungszyklus 1 Tag 1 nach dem Behandlungswechsel.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Der Behandlungseffekt sowie die prozentuale Veränderung nach 6 Monaten wird unter Annahme eines exponentiellen Wachstums anhand eines linearen Modells mit gemischten Effekten berechnet, bei dem die logarithmisch transformierte Tumorwachstumsrate alle 6 Monate modelliert wird mit der Behandlungsgruppe, der Zeit, der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit, dem Logarithmus des Tumorzvolumens bei Studienbeginn und dem Stratifizierungsfaktor 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) als feste Effekte. Das Modell mit linearen gemischten Effekten enthält auch einen zufälligen Intercept und eine zufällige Steigung für die Zeit. Die Punktschätzer werden zusammen mit den zugehörigen 95%-KI angegeben.</p> <p><u>Ergänzende Analysen:</u></p> <p><u>Tumorwachstumsrate vor und nach dem Wechsel zu Vorasidenib:</u></p> <p>Die Tumorwachstumsrate vor und nach dem Wechsel zu Vorasidenib wird mittels eines stückweisen linearen gemischten Modells (Piece-wise Linear Mixed Model) berechnet, bei dem die logarithmisch transformierte Tumorwachstumsrate modelliert wird unter Verwendung der Zeit in Monaten (seit der Umstellung auf Vorasidenib) der Messungen vor und nach dem Therapiewechsel, der Logarithmus des Tumorzvolumens zu Beginn der Studie und dem Stratifizierungsfaktor 1p19q-Status als feste Effekte. Das stückweise lineare Modell mit gemischten Effekten enthält auch einen zufälligen Intercept und eine zufällige Steigung für die Zeit. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur wird zur Modellierung der Varianz-Kovarianz-Matrix der Zufallsfaktoren verwendet. Die Punktschätzer werden zusammen mit den zugehörigen 95%-KI angegeben.</p> <p>Als Analysepopulation wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten herangezogen, die zu Placebo randomisiert und nach bestätigtem Progress zu Vorasidenib gewechselt sind (Cross-over).</p> <p><u>Tumorwachstumsrate vor und nach Behandlungsbeginn mit Vorasidenib oder Placebo:</u></p> <p>Die Tumorwachstumsrate vor und nach dem Behandlungsbeginn wird mittels stückweisen linearen gemischten Modells (Piece-wise Linear Mixed Model) berechnet, bei dem die logarithmisch transformierte Tumorwachstumsrate modelliert wird unter Verwendung der Behandlungsgruppe, der Zeit in Monaten (seit der ersten Dosis Studienmedikation) der Messungen vor und nach der ersten Studienmedikation, der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit, der Logarithmus des Tumorzvolumens zu Beginn der Studie und dem Stratifizierungsfaktor 1p19q-Status als feste Effekte. Das stückweise lineare Modell mit gemischten Effekten enthält auch einen zufälligen Intercept und eine zufällige Steigung für die Zeit. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur wird zur Modellierung der Varianz-Kovarianz-Matrix der Zufallsfaktoren verwendet. Die Punktschätzer werden zusammen mit den zugehörigen 95%-KI angegeben.</p> <p>Als Analysepopulation wird, sofern nicht anders beschrieben, das FAS zugrunde gelegt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023. Ergänzend werden in Anhang 4-G die Ergebnisse für die ergänzende Analyse sowie in Anhang 4-H alle Analysen für den Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt.
	Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Tumorwachstumsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TGR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Tumorwachstumsrate war ein weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Das Tumolvolumen wurde verblindet durch ein BIRC nach modifizierten RANO-LGG alle 12 Wochen beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die prozentuale Veränderung nach 6 Monaten wurde anhand eines linearen Modells mit gemischten Effekten berechnet und für beide Behandlungsarme dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumorwachstumsrate wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Tumorwachstumsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasicidenib N=168		Placebo N=163		Vorasicidenib vs. Placebo
	n (%)	Mittlere Veränderung alle 6 Monate in % [95%-KI]	n (%)	Mittlere Veränderung alle 6 Monate in % [95%-KI]	Behandlungs- effekt Veränderung alle 6 Monate in % [95%-KI] p-Wert
TGR	167 (99,4)	-1,3 [-3,2; 0,7]	161 (98,8)	14,4 [12,0; 16,8]	15,9 (12,6; 19,3) <0,001
<p>Lineares Modell mit gemischten Effekten, bei dem die logarithmisch transformierte TGR alle 6 Monate modelliert wird mit der Behandlungsgruppe, der Zeit, der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit, dem Logarithmus des Tumolvolumens bei Studienbeginn und dem Stratifizierungsfaktor 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) als feste Effekte.</p> <p>n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Tumorbewertung.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 07.03.2023</p>					

Die mittlere prozentuale Veränderung alle 6 Monate lag zum Datenschnitt vom 07.03.2023 im Vorasicidenib-Arm bei -1,3%, was bedeutet, dass der Tumor alle 6 Monate im Durchschnitt um 1,3% kleiner wird. Im Placebo-Arm zeigte sich eine Zunahme bei der mittleren prozentualen Veränderung von 14,4%. Für die Tumorwachstumsrate ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (Behandlungseffekt [95%-KI]: 15,9% [12,6; 19,3]; $p < 0,001$). Die Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen des Datenschnitts vom 06.09.2022, die ergänzend in Anhang 4-H dargestellt werden.

Die ergänzenden Analysen zeigen die Tumorwachstumsrate vor und nach dem Wechsel zu Vorasicidenib sowie die Tumorwachstumsrate vor und nach Behandlungsbeginn mit Vorasicidenib oder Placebo.

Für die Tumorwachstumsrate vor und nach dem Wechsel zu Vorasicidenib zeigt der Vergleich eine statistisch signifikante Reduktion der Tumorwachstumsrate um -18,6% ([95%-KI; p Wert: [-23,4; -13,5]; $< 0,001$). Dieser Behandlungseffekt deutet darauf hin, dass der Wechsel zu Vorasicidenib zu einer signifikanten Verlangsamung des Tumorwachstums führt, was eine klare Verbesserung im Vergleich zu Placebo darstellt.

Die Sensitivitätsanalyse zur mittleren prozentualen Veränderung bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Tumorbewertung vor und nach dem Behandlungsbeginn zeigt im Vorasidenib-Arm vor Behandlungsbeginn eine Zunahme von 13,4% alle 6 Monate und unter der Behandlung eine Abnahme von -3,2% alle 6 Monate. Im Placebo-Arm lag die mittlere prozentuale Veränderung alle 6 Monate vor Behandlungsbeginn bei 19,7% und nach dem Behandlungsbeginn bei 11,1%. Daraus ergibt sich ein Behandlungseffekt von 8,7% ([95%-KI; p-Wert: [3,1; 14,6]; 0,002). Der Behandlungseffekt zeigt, dass Vorasidenib eine signifikante Reduktion der Tumorwachstumsrate im Vergleich zu Placebo bewirkt, sowohl bei der Veränderung der Tumorwachstumsrate vor und nach der Behandlung als auch im direkten Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: Tumoransprechen – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Tumoransprechens

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Das Tumoransprechen wurde radiologisch nach modifizierten RANO-LGG-Kriterien vom BIRC bewertet.</p> <p>Die Tumorbewertung fand zum Screening und danach alle 12 Wochen (± 7 Tage), beginnend an Behandlungszyklus 4 Tag 1, bis zur Progression statt. Ab Behandlungszyklus 37 wurden die Tumorbewertungen alle 6 Monate für die nächsten 2 Jahre und danach jährlich bis zur Progression durchgeführt. Für die Bestimmung des Tumoransprechens werden nur Tumorbewertungen berücksichtigt, die vor dem Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie durchgeführt wurden.</p> <p><u>Objektives Ansprechen:</u></p> <p>Ein objektives Ansprechen ist definiert über ein komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen (Minor Response) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>Patientinnen und Patienten, für die aufgrund einer frühen Progression keine Tumorbewertung nach Baseline vorliegt, die vor dem Erreichen eines kompletten Ansprechens (CR), partiellen Ansprechens (PR), geringfügigen Ansprechens, sowie vor dem Tod oder dem Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen, eine nachfolgende Antitumorthherapie erhalten, werden als Non-Responder gezählt.</p> <p><u>Komplettes oder partielles Ansprechen (CR+PR):</u></p> <p>Dieser Endpunkt ist definiert über ein komplettes oder partielles Ansprechen als bestes Gesamtansprechen.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens (DOR):</u></p> <p>Die Dauer des objektiven Ansprechens ist bei Patientinnen und Patienten mit objektivem Ansprechen definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen (komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen) bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache.</p> <p>Die Dauer des kompletten oder partiellen Ansprechens ist bei Patientinnen und Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen definiert als die Zeit vom ersten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Für das objektive Ansprechen sowie das komplette oder partielle Ansprechen wurde ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm) stratifizierten CMH-Test durchgeführt. Falls die Anzahl der Responder in jedem Arm gering ist ($n < 5$), wurde stattdessen ein exakter Test nach Fisher verwendet. Es werden die Effektschätzer OR, RR und RD sowie das entsprechende 95%-KI und der zweiseitige p-Wert präsentiert.</p> <p>Die Auswertung der Dauer des Ansprechens erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: HR inklusive 95%-KI) und eines 2-seitigen Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Zur Bestimmung der medianen Dauer des Ansprechens werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die Berechnung der KI für den Median erfolgt nach der Brookmeyer-Crowley-Methode (1982).</p> <p>Die Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen werden deskriptiv dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde die Dauer der Tumorkontrolle (Disease Control Status) berechnet. Die Dauer der Tumorkontrolle ist bei Patientinnen und Patienten mit komplettem, partiellem oder geringfügigem Ansprechen sowie Patientinnen und Patienten mit stabiler Erkrankung definiert als die Zeit vom ersten kompletten, partiellen, geringfügigen Ansprechen oder stabiler Erkrankung bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache.</p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: HR inklusive 95%-KI) und eines 1-seitigen Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Zur Bestimmung der medianen Dauer der Tumorkontrolle werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die Berechnung der KI für den Median erfolgt nach der Brookmeyer-Crowley-Methode (1982).</p> <p>Als Analysepopulation wird das FAS zugrunde gelegt.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023. Ergänzend werden im Anhang 4-G die Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse sowie in Anhang 4-H alle Analysen für den Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt.</p>
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Objektives Ansprechen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CR+PR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Tumoransprechen war ein weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Das Tumoransprechen wurde verblindet durch ein BIRC radiologisch nach modifizierten RANO-LGG alle 12 Wochen beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein CMH-Test durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumoransprechen wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Tumoransprechen nach Bewertung des BIRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasidenib	Placebo	Vorasidenib versus Placebo		
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI]
Objektives Ansprechen	20/168 (11,9)	4/163 (2,5)	5,46 [1,78; 16,78]	4,88 [1,70; 14,03] 0,0009	0,09 [0,04; 0,15]
Komplettes oder partielles Ansprechen	2/168 (1,2)	0/163 (0,0)	4,91 [0,23; 103,05]	4,85 [0,23; 100,28] 0,4986	0,01 [0,00; 0,03]
a: OR, RR und RD sowie p-Wert aus CMH-Test stratifiziert bezüglich 1p19q-Status, Tumorgroße zu Baseline. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023					

Das objektive Ansprechen nach Bewertung des BIRC betrug 11,9% im Vorasidenib-Arm und 2,5% im Placebo-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 4,88 [1,70; 14,03]; p=0,0009). Das komplette oder partielle Ansprechen nach Bewertung des BIRC betrug 1,2% im Vorasidenib-Arm und 0,0% im Placebo-Arm. Der Unterschied ist statistisch

nicht signifikant. Die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 06.09.2022 bestätigen die Ergebnisse.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens nach Bewertung des BIRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	
Dauer des objektiven Ansprechens	20/168 (11,9)	N.B. [11,07; N.B.]	4/163 (2,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] 0,3008
Dauer des kompletten oder partiellen Ansprechens	2/168 (1,2)	13,8 [N.B.; N.B.]	0/163 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm). Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023.					

Aufgrund der niedrigen Ansprechraten insgesamt konnte sowohl für die Dauer des objektiven Ansprechens als auch die Dauer des kompletten oder partiellen Ansprechens kein HR berechnet werden.

Ein erheblicher Vorteil zugunsten von Vorasidenib zeigt sich bei der Sensitivitätsanalyse zur Tumorkontrolle. Dabei wurde die Dauer der Tumorkontrolle betrachtet, wobei die Tumorkontrolle als komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen sowie bei einer stabilen Erkrankung definiert wurde. Tabelle 4-37 stellt die Ergebnisse für die Dauer der Tumorkontrolle dar.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Dauer der Tumorkontrolle nach Bewertung des BIRC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib versus Placebo HR [95%-KI] p-Wert ^b
	n/N (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	
Dauer der Tumorkontrolle	156/168 (92,9)	N.B. [24,9; N.B.]	148/163 (90,8)	11,0 [8,4; 12,0]	0,31 [0,21; 0,45] <0,0001
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 07.03.2023.</p>					

Die Dauer der Tumorkontrolle nach Bewertung des BIRC (Sensitivitätsanalyse) betrug 11,0 Monate im Placebo-Arm. Im Vorasicidenib-Arm wurde der Median nicht erreicht. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,31 [0,21; 0,45]; $p < 0,0001$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengabegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: Zeit bis zur nächsten Intervention – RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung der Zeit bis zur nächsten Intervention

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Die Zeit bis zur nächsten Intervention war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) von Randomisierung bis zum Beginn der ersten folgenden Antitumorthherapie (einschließlich Vorasidenib für Patientinnen und Patienten, die zu Placebo randomisiert worden waren und in der Folge die Therapie wechselten [Cross-over]) oder Tod aus jeglicher Ursache.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die keine folgende Antitumorthherapie begannen oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Lebenddatum zensiert.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: HR inklusive 95%-KI) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Zur Bestimmung der medianen Dauer der Zeit bis zur nächsten Intervention werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Insbesondere wird die Zeit bis zur nächsten Intervention nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten mit entsprechenden 95%-KI berechnet. Die Berechnung der KI für den Median erfolgt nach der Brookmeyer-Crowley-Methode (1982), die KI für die Überlebensfunktion zu den oben definierten Zeitpunkten werden unter Verwendung der log-log-Transformation nach Kalbfleisch und Prentice (2002) abgeleitet. Die grafische Darstellung für den maßgeblichen Datenschnitt erfolgt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Die Kaplan-Meier-Kurven für den ergänzenden Datenschnitt sind im Anhang 4-H zu finden.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u></p> <p>Um die Zeit bis zur nächsten Intervention bei Patientinnen und Patienten zu bewerten, die von Placebo zu Vorasidenib gewechselt sind, wird eine ergänzende Analyse mittels multipler Imputation durchgeführt, unter der Annahme, dass die Option zum Cross-over nicht verfügbar war. Im Placebo-Arm hatten 58 Patientinnen und Patienten eine nachfolgende Intervention. Davon wechselten 52 Patientinnen und Patienten zu Vorasidenib nach einer durch das BIRC zentral bestätigten radiologischen Krankheitsprogression.</p> <p>Die Zeit bis zur nachfolgenden Antitumorthherapie (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie, Operation) gilt für Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm als fehlend, wenn sie zu Vorasidenib wechseln. Die geschätzte exponentielle Verteilung, basierend auf den 36 Patientinnen und Patienten, die Vorasidenib erhalten haben, dient zur Imputation der fehlenden Informationen für diese 52 Patientinnen und Patienten mit Cross-over. Die in Tabelle 4-10 beschriebenen Baseline-Charakteristika der Erkrankung sind auch für die Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm, die die Studienbehandlung abgebrochen haben, und Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm, die zu Vorasidenib gewechselt sind, vergleichbar.</p> <p>Die Methode der multiplen Imputation umfasste die folgenden Schritte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anpassung eines exponentiellen Modells unter Verwendung der Zeit vom EOT bis zur nachfolgenden Antitumorthherapie unter Verwendung der Daten von 36 Patientinnen und Patienten mit EOT im Vorasidenib-Arm (beobachtete Ereignisdaten für 19 Patientinnen und Patienten und zensierte Daten für 17 Patientinnen und Patienten). 2. Imputation der Zeit vom EOT bis zur nachfolgenden Antitumorthherapie für die 52 Patientinnen und Patienten mit Cross-over aus einer abgeschnittenen exponentiellen Verteilung (links abgeschnitten durch das entsprechende Cross-over-Datum), basierend auf dem im Schritt 1 angepassten Modell. Die Zeit bis zur nachfolgenden Antitumorthherapie wurde durch Hinzufügen der imputierten Zeit vom EOT bis zur

Studie	Operationalisierung
	<p>nachfolgenden Antitumorthherapie zur Zeit von der Randomisierung bis zum EOT berechnet.</p> <ol style="list-style-type: none"> Schritt 2 (50-mal) wiederholen, um 50 vollständige Datensätze mit imputierten Daten für die 52 Patientinnen und Patienten mit Cross-over zu erstellen. Für jeden vollständigen Datensatz das stratifizierte Cox-Regression-Modell anwenden, um das HR und die entsprechenden Standardfehler zu erhalten, und die Kaplan-Meier-Methode anwenden, um die Kaplan-Meier-Schätzungen und die entsprechenden Standardfehler zu erhalten. Analyseergebnisse über 50 Imputationen hinweg mithilfe der Rubin-Regeln kombinieren: HR und dessen KI wurden basierend auf der logarithmischen Skala kombiniert und zurücktransformiert. Kaplan-Meier-Schätzungen sowie das entsprechende KI wurden basierend auf der komplementären log-log-Skala kombiniert und zurücktransformiert. <p>Als Analysepopulation wird das FAS zugrunde gelegt.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023.</p> <p>Ergänzend werden in Anhang 4-G die Ergebnisse und Kaplan-Meier-Kurve für die ergänzende Analyse sowie in Anhang 4-H alle Analysen für den Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt.</p>
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur nächsten Intervention in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TTNI	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zur nächsten Intervention war der sekundäre Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-

Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Eine Verblindung des Endpunkterhebers war für die Zeit bis zur nächsten Intervention nicht gegeben, da bei Patientinnen und Patienten mit einem vom BIRC bestätigten radiologischen Progress die Zuteilung der Studienmedikation entblindet wurde und erst im Anschluss die Entscheidung bezüglich einer Folgetherapie stattfand. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings ist für den Endpunkt aufgrund der Möglichkeit, dass Patientinnen und Patienten nach bestätigtem Progress zu Vorasidenib wechseln konnten (Cross-over), während für Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm keine vergleichbare Behandlungsmöglichkeit bestand, ein Verzerrungspotenzial festzuhalten. Um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse mittels multipler Imputation durchgeführt, unter der Annahme, dass die Option zum Cross-over nicht verfügbar war. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten Intervention aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
TTNI	28/168 (16,7)	N.B. [N.B., N.B.]	78/163 (47,9)	20,11 [17,54; 27,10]	0,25 [0,16; 0,40] <0,0001
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 07.03.2023</p>					

Insgesamt haben bis zum Datenschnitt vom 07.03.2023 28 Patientinnen und Patienten (16,7%) im Vorasidenib-Arm eine nachfolgende Antitumorthherapie begonnen. Im Placebo-Arm war dies bei 78 Patientinnen und Patienten (47,9%) der Fall. Für die Zeit bis zur nächsten

Intervention ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,25 [0,16; 0,40]; $p < 0,0001$) und entspricht einer Risikoreduktion für eine nachfolgende Antitumorthherapie um 75% unter Vorasidenib. Die mediane Zeit bis zur nächsten Intervention war im Vorasidenib-Arm zum 07.03.2023 (wie auch zum ersten Datenschnitt) nicht erreicht und im Placebo-Arm lag die Zeit bis zur nächsten Intervention bei 20,11 Monaten.

Die Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur nächsten Intervention ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

Die Ergebnisse des primären Datenschnitts bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

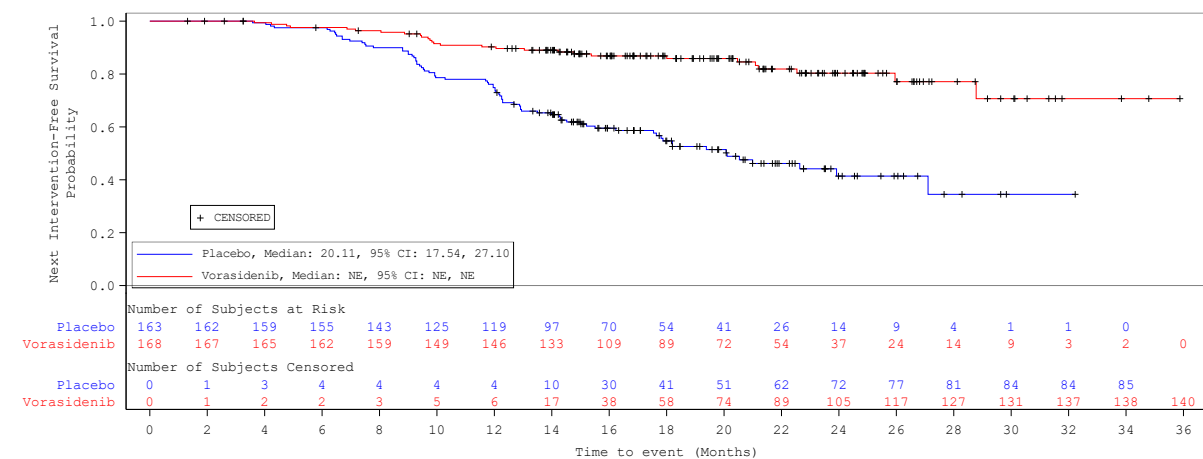


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur nächsten Intervention aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die ergänzende Analyse unter der Annahme, dass ein Cross-over für Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm nicht möglich war, bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Vorasidenib gegenüber Placebo für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengabeheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.8 Morbidität: Zeit bis zur malignen Transformation – RCT

Tabelle 4-41: Operationalisierung der Zeit bis zur malignen Transformation

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Die Zeit bis zur malignen Transformation war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) von Randomisierung bis zum histopathologischen Nachweis einer malignen Transformation nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Operation oder Biopsie als Intervention durchgeführt wurde.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse für beide Studienarme.</p> <p>Der Endpunkt wird nur für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten erfasst, bei denen eine Operation oder Biopsie als Folgetherapie durchgeführt wurde.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023.</p> <p>Ergänzend werden in Anhang 4-H die Ergebnisse für den Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt.</p>
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur malignen Transformation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Zeit bis zur malignen Transformation	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zur malignen Transformation war ein explorativer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Das Vorliegen einer malignen Transformation wurde durch das ärztliche Prüfpersonal bewertet. Der Endpunkt wurde nur bei

Patientinnen und Patienten mit einer Operation oder Biopsie als Intervention erfasst. Daher wurde nur ein Teil aller randomisierten Personen (14 Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und 5 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm) ausgewertet und somit das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt, zudem ist die Stichprobenzahl sehr klein. Die Ergebnisse sind potenziell zuungunsten von Vorasidenib verzerrt, da eine Operation oder Biopsie häufiger im Vorasidenib-Arm durchgeführt wurde. Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ereignisse für beide Studienarme. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt maligne Transformation wird als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zur malignen Transformation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo	
	n/N ^a (%)	Median in Monaten (Q1; Q3)	n/N ^a (%)	Median in Monaten (Q1; Q3)
Zeit bis zur malignen Transformation	6/168 (3,6)	16,6 (13,0; 21,1)	2/163 (1,2)	9,2 (9,0; 9,4)
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten im Behandlungsarm (FAS). Der Endpunkt wird nur für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten erfasst, bei denen eine Operation oder Biopsie als Folgetherapie durchgeführt wurde (14 Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und 5 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023</p>				

Insgesamt trat bis zum Datenschnitt 07.03.2023 bei 6 Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm eine maligne Transformation auf. Im Placebo-Arm trat bei 2 Personen eine maligne Transformation auf. Der Endpunkt wurde nur bei Patientinnen und Patienten erfasst, bei denen eine Operation oder Biopsie als Folgetherapie durchgeführt wurde (14 Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und 5 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm). Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 06.09.2022 haben sich nicht verändert.

Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts wird für beide Datenschnitte als hoch eingeschätzt. Die Ergebnisse sind potenziell zuungunsten von Vorasidenib verzerrt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.9 Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Gesundheitszustands

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Der EQ-5D-5L besteht aus einem Fragebogen, der 5 gesundheitsbezogene Domänen abdeckt (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst) und einer VAS. Patientinnen und Patienten beurteilen ihren Gesundheitszustand selbst anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS auf einer Skala von 0 (denkbar schlechterer Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Zustand). Der EQ-5D-5L wurde, wann immer möglich, zu Beginn der Behandlungszyklen zu Beginn jeder Visite durch die Patientin/den Patienten ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • An Tag 1 von Zyklus 1, danach alle drei Monate (C4D1, C7D1, C10D1, C13D1, usw.) • Zur Visite beim Ende der Behandlung <p><u>Methodik:</u></p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse dargestellt. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15% der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Patientinnen und Patienten, bei denen keine klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D VAS vorliegt, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung vor Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie zensiert.</p> <p>Zum Vergleich der EQ-5D VAS zwischen den Behandlungsgruppen wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR und das zugehörige 95%-KI werden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktor werden die Variablen 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm) verwendet. Es werden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95%-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Die grafische Darstellung für den maßgeblichen Datenschnitt erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u></p> <p><u>Mittlere Veränderung auf Basis von MMRM des EQ-5D VAS</u></p> <p>Zusätzlich zu der Zeit bis zur ersten Verschlechterung wird eine stetige Analyse mittels MMRM und standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) dargestellt. Das Modell beinhaltet als Einflussvariablen die Behandlung, die Visite, die Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion aus Visite und Behandlung bei Visite als feste Effekte. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur wird verwendet, um die Varianz-Kovarianz-Matrix über die verschiedenen Zeitpunkte (Visiten) einer Person zu modellieren. Falls es bei der Verwendung einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Struktur zu Nicht-Konvergenz kommt, wird nacheinander die folgende Struktur verwendet, bis Konvergenz erreicht wird: Toeplitz, AR(1), Compound Symmetry. Es werden für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert zu Baseline, der LS-MW der Veränderung zum Baseline-Wert und die Differenz der LS-MW-Veränderungen von Baseline zwischen den Behandlungsarmen dargestellt.</p> <p>Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der EQ-5D VAS mit zugehörigem 95%-KI wird grafisch dargestellt.</p> <p>Die Analysen erfolgen anhand des FAS.</p>

Studie	Operationalisierung
	Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023. Ergänzend werden in Anhang 4-G die Ergebnisse und Verlaufsgrafiken für die Sensitivitätsanalyse sowie in Anhang 4-H alle Analysen für den Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt
	Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die EQ-5D VAS war ein weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten selbst jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt, damit die persönliche Einschätzung des Gesundheitszustands nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnte. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei den Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EQ-5D VAS wird demnach als

niedrig bewertet. Tabelle 4-46 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten des Fragebogens pro Visite.

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Studie INDIGO Mess- instrument Zeitpunkt	Vorasidenib		Placebo	
	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)
EQ-5D VAS				
Baseline	168	153 (91,1)	163	144 (88,3)
Zyklus 4	163	144 (88,3)	158	140 (88,6)
Zyklus 7	155	134 (86,5)	154	131 (85,1)
Zyklus 10	146	126 (86,3)	141	123 (87,2)
Zyklus 13	138	115 (83,3)	122	101 (82,8)
Zyklus 16	124	108 (87,1)	94	76 (80,9)
Zyklus 19	93	76 (81,7)	61	53 (86,9)
Zyklus 22	69	57 (82,6)	40	30 (75,0)
Zyklus 25	47	36 (76,6)	25	20 (80,0)
Zyklus 28	27	24 (88,9)	9	10 (90,0)
Zyklus 31	13	12 (92,3)	4	4 (100)
Zyklus 34	7	6 (85,7)	1	1 (100)
Zyklus 37	3	3 (100)	0	0 (-)
Finaler Fragebogen	42	25 (59,5)	85	62 (72,9)
Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Visite erreicht haben (lebend, nicht "Lost to Follow-up" und den spezifischen Zyklus erreicht).				
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Datenschnitt: 07.03.2023				

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Fragebögen pro Erhebungszeitpunkt, lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei über 70% (Ausnahme finaler Fragebogen).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
EQ-5D VAS	39/168 (23,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	31/163 (19,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,17 [0,73; 1,89] 0,5123
<p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15% der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 07.03.2023</p>					

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte zeigt sich bei 39 Patientinnen und Patienten (23,2%) im Vorasidenib-Arm und bei 31 Patientinnen und Patienten (19%) im Placebo-Arm eine Verschlechterung (Datenschnitt 07.03.2023). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung konnte in beiden Armen nicht berechnet werden. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 1,17 [0,73; 1,89]; p=0,5123).

Die Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS ist in Abbildung 4-7 dargestellt.

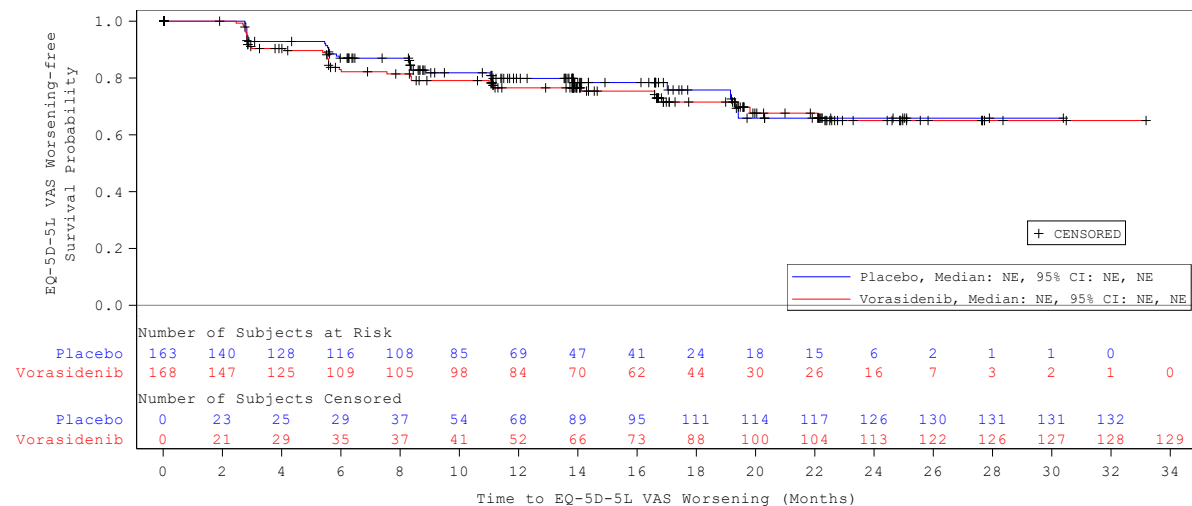


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS auf Basis von MMRM zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen und bestätigen damit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studienggebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.10 Morbidität: Krankheitssymptomatik (PGI) – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung der Krankheitssymptomatik (PGI)

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Die Krankheitssymptomatik wurde anhand der PGI-C, der PGI-F und der PGI-S erhoben. Die Messinstrumente PGI-C, PGI-F und PGI-S sind patientenberichtete Fragebögen, die die Wahrnehmung der Patientinnen und Patienten bezüglich ihrer Gliom-bedingten Symptomatik messen.</p> <p>Die PGI-C erfasst auf einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel schlechter“ bis „sehr viel besser“) die wahrgenommene Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands.</p> <p>Die PGI-F erfasst die wahrgenommene Häufigkeit der epileptischen Anfälle auf einer 4-Punkte-Skala (von „keine“ bis „sehr häufig“).</p> <p>Die PGI-S zielt auf die Erfassung der wahrgenommenen Schwere der Symptome ab. Dabei werden im vorliegenden Anwendungsgebiet drei differenzierte Fragen gestellt, zu: Gliom-Symptomen, neurokognitiven Funktionen und epileptischen Anfällen. Die Bewertung durch die Patientinnen und Patienten erfolgt dabei auf einer 4-Punkte-Skala von "keine" bis "schwer".</p> <p>Die Fragebögen zum PGI-F und PGI-S wurden erst mit Amendment 2 (Version 3.0, 17.12.2020) ins Studienprotokoll aufgenommen und konnten somit nicht von allen Patienten von Beginn an ausgefüllt werden.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p><i>PGI-C</i></p> <p>Für die Analyse der PGI-C wurde ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels CMH-Test, stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm), durchgeführt und das OR, RR und die RD berechnet. Ein PGI-C-Responder wurde definiert als eine Patientin oder Patient ohne Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert (nur Verbesserung oder keine Veränderung).</p> <p><i>PGI-F und PGI-S</i></p> <p>Zum Vergleich der drei PGI-S-Skalen (Gliom-Symptome, neurokognitive Funktionen und epileptische Anfälle) sowie dem PGI-F zwischen den Behandlungsgruppen wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR und das zugehörige 95%-KI werden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktor werden die Variablen 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm) verwendet. Es werden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95%-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Die grafische Darstellung für den maßgeblichen Datenschnitt erfolgt anhand Kaplan-Meier-Kurven. Ein PGI-S-Responder und PGI-F-Responder wurde definiert als eine Patientin oder Patient mit einer Verschlechterung auf 3 Punkte (schwer) (PGI-S) bzw. auf mindestens 3 oder 4 Punkte (PGI-F) (häufig oder sehr häufig). Für den PGI-S wird mit 3 Punkten der höchste Wert gewählt, da erst dieser die Symptome als „schwer“ angibt. Für den PGI-F wird die wahrgenommene Häufigkeit schon bei 3 von 4 Punkten als „häufig“ definiert, weshalb 3 Punkte als Grenzwert herangezogen wurden. Für die Operationalisierung der PGI-C wurden Responder als Patientinnen und Patienten ohne Verschlechterung im Vergleich zu Baseline definiert.</p> <p>Die Analysen erfolgen anhand des FAS.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023. Ergänzend werden im Anhang 4-H die Ergebnisse für den Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Krankheitssymptomatik (PGI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PGI-C	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PGI-F und PGI-S	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Krankheitssymptomatik mittels PGI war ein explorativer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten selbst jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt, damit die persönliche Einschätzung des Gesundheitszustands nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnte. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Tabelle 4-50 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten des Fragebogens pro Visite. Da die Rücklaufquoten für den PGI-C über denen der IQWiG-Anforderungen liegen, hingegen für den PGI-S und PGI-F darunter, wird das Verzerrungspotenzial getrennt voneinander bewertet. Die Fragebögen zum PGI-S und PGI-F wurden erst mit Amendment 2 (Version 3.0, 17.12.2020) ins Studienprotokoll aufgenommen und konnten somit nicht von allen Patienten von Beginn an ausgefüllt werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für Krankheitssymptomatik mittels PGI-C wird demnach als niedrig, mittels PGI-S und PGI-F als hoch bewertet.

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für PGI-S, PGI-F und PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Studie INDIGO Mess- instrument Zeitpunkt	Vorasicidenib		Placebo	
	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)
PGI-S, PGI-F^a				
Baseline	168	23 (13,7)	163	17 (10,4)
Zyklus 4	163	40 (24,5)	158	34 (21,5)
Zyklus 7	155	59 (38,1)	154	59 (38,3)
Zyklus 10	146	75 (51,4)	141	73 (51,8)
Zyklus 13	138	92 (66,7)	122	74 (60,7)
Zyklus 16	124	90 (72,6)	94	66 (70,2)
Zyklus 19	93	69 (74,2)	61	42 (68,9)
Zyklus 22	69	52 (75,4)	40	25 (62,5)
Zyklus 25	47	35 (74,5)	25	17 (68,0)
Zyklus 28	27	22 (81,5)	10	9 (90,0)
Zyklus 31	13	11 (84,6)	4	4 (100)
Zyklus 34	7	5 (71,4)	1	1 (100)
Zyklus 37	3	3 (100)	0	0
Finaler Fragebogen	42	17 (40,5)	85	39 (45,9)
PGI-C				
Baseline	-	-	-	-
Zyklus 4	163	142 (87,1)	158	138 (87,3)
Zyklus 7	155	130 (83,9)	154	130 (84,4)
Zyklus 10	146	126 (86,3)	141	123 (87,2)
Zyklus 13	138	115 (83,3)	122	102 (83,6)
Zyklus 16	124	105 (84,7)	94	76 (80,9)
Zyklus 19	93	78 (83,9)	61	51 (83,6)
Zyklus 22	69	57 (82,6)	40	27 (67,5)
Zyklus 25	47	35 (74,5)	25	19 (76,0)
Zyklus 28	27	24 (88,9)	10	9 (90,0)
Zyklus 31	13	12 (92,3)	4	4 (100)
Zyklus 34	7	6 (85,7)	1	1 (100)
Zyklus 37	3	3 (100)	0	0
Finaler Fragebogen	42	25 (59,5)	85	62 (72,9)

Studie INDIGO Mess- instrument Zeitpunkt	Vorasicidenib		Placebo	
	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)
Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Visite erreicht haben (lebend, nicht "Lost to Follow-up" und den spezifischen Zyklus erreicht). a: Die Fragebögen zum PGI-S und PGI-F wurden erst mit Amendment 2 (Version 3.0, 17.12.2020) ins Studienprotokoll aufgenommen und konnten somit nicht von allen Patienten von Beginn an ausgefüllt werden. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2022				

Die Rücklaufquote des PGI-S und PGI-F, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Fragebögen pro Erhebungszeitpunkt, lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen bis Zyklus 13 unter 70%²⁰ und ab Zyklus 16 überwiegend bei über 70% (Ausnahme finaler Fragebogen).

Die Rücklaufquote des PGI-C, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Fragebögen pro Erhebungszeitpunkt, lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei über 70% (Ausnahme finaler Fragebogen).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023) – Patientinnen und Patienten ohne Verschlechterung

Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib versus Placebo		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI]
PGI-C	168	125 (74,4)	163	106 (65,0)	1,57 [0,97; 2,52]	1,14 [0,99; 1,32] 0,0646	0,09 [0,00; 0,19]
a: OR, RR und RD sowie p-Wert aus CMH-Test stratifiziert bezüglich 1p19q-Status, Tumorgröße zu Baseline. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023							

²⁰ Die Fragebögen PGI-S und PGI-F wurden erst ab Amendment 2 des Studienprotokolls erhoben. Patientinnen und Patienten, die schon vor dem Amendment mit der Behandlung begonnen hatten, konnten für alle bis dahin stattgefundenen Visiten keinen Fragebogen ausfüllen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf mindestens 3 Punkte des PGI-F aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
PGI-F	1/168 (0,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0/163 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	NB. [NB; N.B.] 0,3613
<p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung auf mindestens 3 Punkte.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 07.03.2023</p>					

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte des PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
PGI-S Gliom	1/168 (0,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	1/163 (0,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,82 [0,05; 13,06] 0,8858
PGI-S Neurokognitive Funktion	0/168 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	0/163 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] N.B.
PGI-S Anfälle	0/168 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	1/163 (0,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,00 [0,00; N.B.] 0,2733

Endpunkt	Vorarsidenib		Placebo		Vorarsidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
<p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung auf 3 Punkte.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 07.03.2023</p>					

Für den PGI-C zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Auch bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGI-F und PGI-S zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGI-F und des PGI-S sind in Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-11 dargestellt.

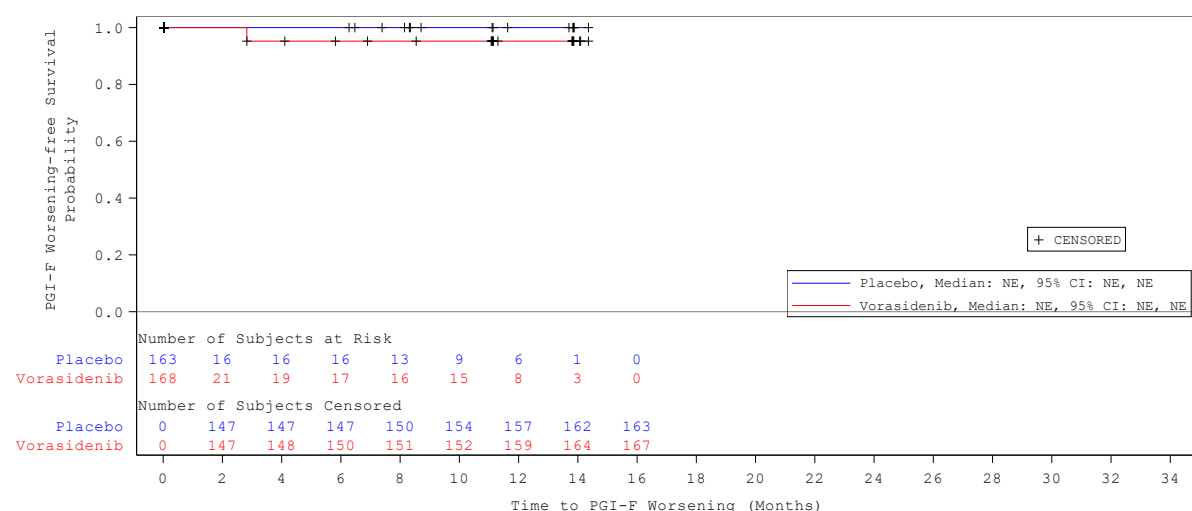


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf mindestens 3 Punkte des PGI-F aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

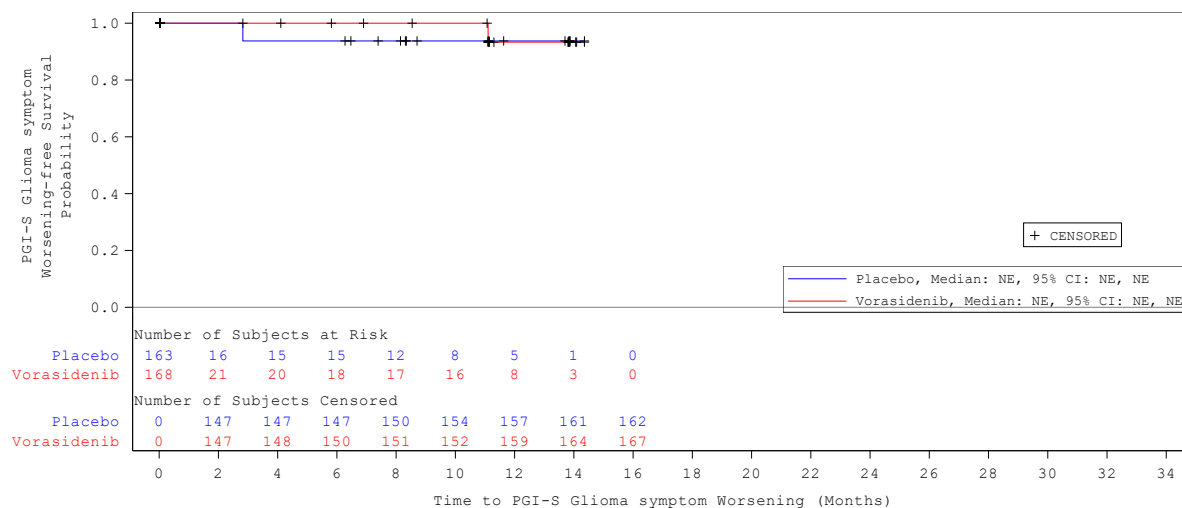


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte des PGI-S (Gliom) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

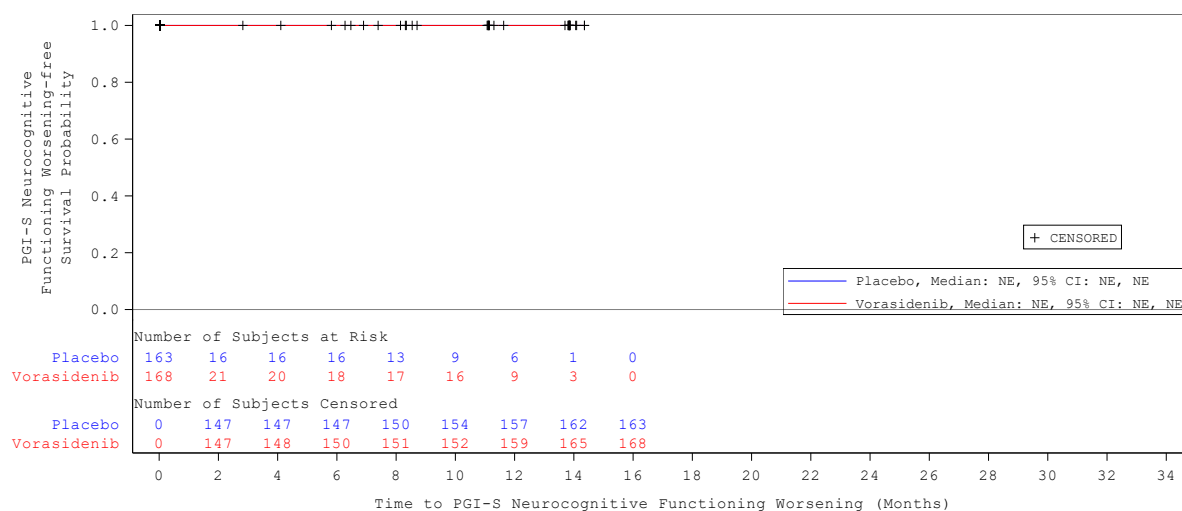


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte des PGI-S (neurokognitive Funktion) RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

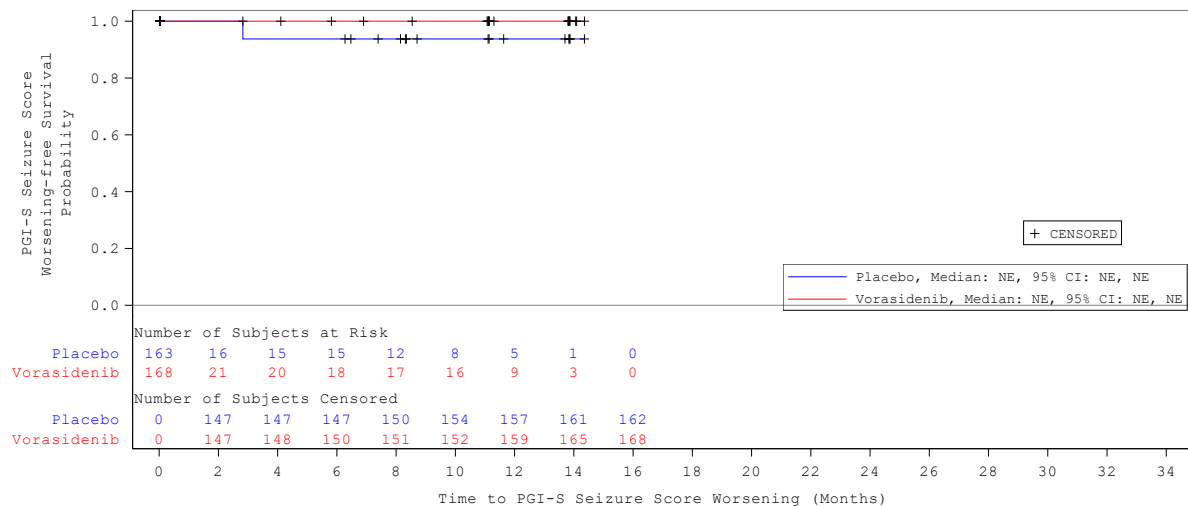


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte des PGI-S (epileptische Anfälle) RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengabeheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.11 Morbidität: Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung der neurokognitiven Funktion

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Die neurokognitive Funktion wird mithilfe von 5 neurokognitiven Leistungstests der Cogstate Battery bewertet.</p> <p>Die Testbatterie besteht aus dem International Shopping List Test, der das verbale Lernen mithilfe eines Wortlistenlernparadigmas misst; dem Detection Test, der die psychomotorische Funktion beurteilt; dem One Back Test, der das Arbeitsgedächtnis bewertet; dem Identification Test, der die Reaktionszeit misst und dem Groton Maze Learning Test, der die exekutive Funktion mithilfe eines Labyrinthlernparadigmas bewertet.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse für beide Studienarme.</p> <p>Die Analysen erfolgen anhand des FAS.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023. Ergänzend werden im Anhang 4-H die Ergebnisse für den Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt.</p>
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Neurokognitive Funktion	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) war ein explorativer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Tests wurden von den Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studienvisite absolviert. Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse für beide Studienarme. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) wird demnach als niedrig bewertet. Tabelle 4-57 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten des Fragebogens pro Visite.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Studie INDIGO Mess- instrument Zeitpunkt	Vorasidenib		Placebo	
	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)
Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests)				
Baseline	168	153 (91,1)	163	155 (95,1)
Zyklus 4	163	150 (92,0)	158	147 (93,0)
Zyklus 7	155	143 (92,3)	154	133 (86,4)
Zyklus 10	146	127 (92,3)	141	126 (89,4)
Zyklus 13	138	120 (87,0)	122	104 (85,2)
Zyklus 16	124	106 (85,5)	94	82 (87,2)
Zyklus 19	93	79 (84,9)	61	55 (90,2)
Zyklus 22	69	60 (87,0)	40	33 (82,5)
Zyklus 25	47	39 (83,0)	25	19 (76,0)
Zyklus 28	27	25 (92,6)	10	10 (100)
Zyklus 31	13	12 (92,3)	4	4 (100)
Zyklus 34	7	6 (85,7)	1	1 (100)
Zyklus 37	3	3 (100)	0	0
Finaler Fragebogen	42	27 (64,3)	85	68 (80,0)
Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Visite erreicht haben (lebend, nicht "Lost to Follow-up" und den spezifischen Zyklus erreicht).				
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Datenschnitt: 07.03.2023				

Die Rücklaufquote für neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests), bezogen auf die Anzahl der erwarteten Fragebögen pro Erhebungszeitpunkt, lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen bei über 70% (Ausnahme finaler Fragebogen).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasidenib N=168				Placebo N=163			
	Baseline		EOT		Baseline		EOT	
	n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	n (%)	EOT MW (SD)
International Shopping List Test (Verbales Lernen)	149 (88,7)	25,5 (4,98)	24 (14,3)	24,7 (3,85)	155 (95,1)	25,5 (4,70)	64 (39,3)	26,5 (5,37)
Detection Test (Psychomotorische Funktion)	147 (87,5)	2,56 (0,121)	24 (14,3)	2,58 (0,124)	142 (87,1)	2,56 (0,114)	63 (38,7)	2,55 (0,106)
One Back Test (Arbeitsgedächtnis)	148 (88,1)	2,90 (0,117)	24 (14,3)	2,88 (0,119)	143 (87,7)	2,89 (0,097)	64 (39,3)	2,85 (0,098)
Identification Test (Reaktionszeit)	147 (87,5)	2,71 (0,084)	24 (14,3)	2,74 (0,101)	143 (87,7)	2,72 (0,087)	64 (39,3)	2,71 (0,082)
Groton Maze Learning Test (Exekutive Funktion)	151 (89,9)	40,7 (18,75)	22 (13,1)	42,3 (32,70)	152 (93,3)	44,5 (19,30)	63 (38,7)	36,5 (19,49)
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023								

Bezüglich der Ergebnisse für neurokognitive Funktion mittels Cogstate Battery Tests sind für keinen der fünf Tests Unterschiede zwischen Baseline und Behandlungsende, sowie den Behandlungsarmen zu beobachten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-Br – RCT

Tabelle 4-58: Operationalisierung des FACT-Br

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>Der Fragebogen FACT-Br ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit primärem Hirntumor. Der Fragebogen wird von den Patientinnen und Patienten selbst ausgefüllt. Der FACT-Br beinhaltet neben dem generischen Kernfragebogen FACT-G, der vier Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankung erhebt, zusätzliche die FACT-BrS, die spezifische Aspekte für primäre Hirntumore berücksichtigt.</p> <p>Der FACT-Br umfasst somit die folgenden Subskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliches Wohlbefinden (PWB): 7 Items - Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB): 7 Items - Emotionales Wohlbefinden (EWB): 6 Items - Funktionelles Wohlbefinden (FWB), 7 Items - Spezifische Aspekte für primäre Hirntumore (FACT-BrS): 23 Items – Unter anderem Fragen zur Konzentration, Seh-, Hör-, und verbalen Kommunikationsfähigkeit, oder der selbsteingeschätzten Fahrtauglichkeit, etc. <p>Insgesamt werden 50 Items erhoben (FACT-G: 27 Items; FACT-BrS: 23 Items).</p> <p>Für den FACT-Br lassen sich unter anderem die folgenden Scores berechnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FACT-Br (FACT-Br [total]) = FACT-BrS + FACT-G; Skalenbreite: 0–200 Punkte - FACT-G = PWB + SWB + EWB + FWB; Skalenbreite: 0–108 Punkte - FACT-BrS = Summe aller 23 Items dieser Subskala; Skalenbreite: 0–92 Punkte <p>Patientinnen und Patienten bewerten die Items hinsichtlich der Ausprägung während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = gar nicht; 4 = sehr stark). Die Items werden ungewichtet addiert, um einen Score zu bilden. Ein höherer Wert verweist auf eine bessere Lebensqualität.</p> <p>Der FACT-Br wurde, wann immer möglich, zu Beginn der Visite durch die Patientin oder den Patienten ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • An Tag 1 der Zyklen 1 bis 4 (C1D1, C2D1, C3D1 und C4D1) • Ab Zyklus 5 alle drei Monate (C7D1, C10D1, C13D1, usw.) • Zur Visite beim Ende der Behandlung <p><u>Methodik:</u></p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Br im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse dargestellt. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15% der jeweiligen Skalenbreite im Vergleich zu Baseline. Dies entspricht einer Verschlechterung</p> <ul style="list-style-type: none"> - um ≥ 30 Punkte auf der FACT-Br-total-Subskala. - um $\geq 16,2$ Punkte auf der FACT-G-Subskala, - um $\geq 13,8$ Punkte auf der FACT-Br-Subskala. <p>Die Analysen zur Zeit bis zur Verschlechterung für die einzelnen Subskalen (PWB, SWB, EWB, FWB) werden in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Patientinnen und Patienten bei denen keine klinisch relevante Verschlechterung des FACT-Br oder in einer der Subskalen vorliegt, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>vor Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie zensiert (für Patientinnen und Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden und zu Vorasidenib wechseln, stellt Vorasidenib die nachfolgende Antitumorthherapie dar).</p> <p>Zum Vergleich des FACT-Br zwischen den Behandlungsgruppen wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR und das zugehörige 95%-KI werden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktor werden die Variablen 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm) verwendet. Es werden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95%-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Die grafische Darstellung für den maßgeblichen Datenschnitt erfolgt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u></p> <p>Als ergänzende Analyse wurde die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Br für Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode dargestellt.</p> <p>Die Methodik der ergänzenden Analyse entspricht der Methodik der beschriebenen Hauptanalyse.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u></p> <p><u>Mittlere Veränderung auf Basis von MMRM des FACT-Br</u></p> <p>Zusätzlich zu der Zeit bis zur ersten Verschlechterung wird eine stetige Analyse mittels MMRM und standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) dargestellt. Die Analysen erfolgen anhand des FAS. Das Modell beinhaltet als Einflussvariablen die Behandlung, die Visite, die Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion aus Visite und Behandlung bei Visite als feste Effekte. Eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Struktur wird verwendet, um die Varianz-Kovarianz-Matrix über die verschiedenen Zeitpunkte (Visiten) einer Person zu modellieren. Falls es bei der Verwendung einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Struktur zu Nicht-Konvergenz kommt, wird nacheinander die folgende Struktur verwendet, bis Konvergenz erreicht wird: Toeplitz, AR(1), Compound Symmetry. Es werden für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert zu Baseline, der LS-MW der Veränderung zum Baseline-Wert und die Differenz der LS-MW-Veränderungen von Baseline zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigem 95%-KI wird grafisch dargestellt.</p> <p>Die Hauptanalysen und Sensitivitätsanalysen erfolgen anhand des FAS. Für die ergänzenden Analysen werden Personen des FAS berücksichtigt, die mindestens 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode hatten.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 07.03.2023.</p> <p>Ergänzend werden in Anhang 4-G die Ergebnisse und Verlaufsgrafiken für die Sensitivitätsanalyse sowie in Anhang 4-H alle Analysen für den Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den FACT-Br in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FACT-Br	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der FACT-Br war ein weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten selbst jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt, damit die persönliche Einschätzung des Gesundheitszustands nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnte. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei den Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Zusätzlich wurde eine stetige Analyse mittels MMRM und standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) durchgeführt und die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigem 95%-KI grafisch dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt FACT-Br wird demnach als niedrig bewertet.

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten für den FACT-Br aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Studie INDIGO Mess- instrument Zeitpunkt	Vorasicidenib		Placebo	
	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)	Patientinnen/ Patienten unter Risiko	Erhaltene Anzahl Fragebögen (Rücklaufquote in %)
FACT-Br				
Baseline	168	156 (92,9)	163	143 (87,7)
Zyklus 2	167	138 (82,6)	162	131 (80,9)
Zyklus 3	165	124 (75,2)	159	127 (79,9)
Zyklus 4	163	146 (89,6)	158	140 (88,6)
Zyklus 7	155	137 (88,4)	154	131 (85,1)
Zyklus 10	146	126 (86,3)	141	124 (87,9)
Zyklus 13	138	114 (82,6)	122	102 (83,6)
Zyklus 16	124	106 (85,5)	94	74 (78,7)
Zyklus 19	93	78 (83,9)	61	52 (85,2)
Zyklus 22	69	56 (81,2)	40	31 (77,5)
Zyklus 25	47	35 (74,5)	25	20 (80,0)
Zyklus 28	27	24 (88,9)	10	9 (90,0)
Zyklus 31	13	12 (92,3)	4	4 (100)
Zyklus 34	7	6 (85,7)	1	1 (100)
Zyklus 37	3	3 (100)	0	0
Finaler Fragebogen	42	26 (61,9)	85	63 (74,1)
Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Visite erreicht haben (lebend, nicht "Lost to Follow-up" und den spezifischen Zyklus erreicht).				
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Datenschnitt: 07.03.2023				

Die Rücklaufquote des FACT-Br, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Fragebögen pro Erhebungszeitpunkt, lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei über 70% (Ausnahme finaler Fragebogen).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Br aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
FACT-Br (total)	19/168 (11,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	20/163 (12,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,74 [0,39; 1,41] 0,3570
FACT-G	30/168 (17,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	29/163 (17,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,82 [0,49; 1,37] 0,4438
FACT-BrS	14/168 (8,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	21/163 (12,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,54 [0,27; 1,08] 0,0759
<p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15% der Skalenbreite (FACT-Br [total]: 30 Punkte, FACT-G: 16,2 Punkte; FACT-BrS: 13,8 Punkte) im Vergleich zu Baseline.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 07.03.2023</p>					

Eine erste Verschlechterung um mindestens 30 Punkte gegenüber Baseline war für den **FACT-Br (total)** bei 19 Patientinnen und Patienten (11,3%) im Vorasidenib-Arm und bei 20 Patientinnen und Patienten (12,3%) im Placebo-Arm zu beobachten. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung konnte in beiden Studienarmen nicht berechnet werden. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,74 [0,39; 1,41]; p=0,3570).

Eine erste Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte gegenüber Baseline war für den **FACT-G** bei 30 Patientinnen und Patienten (17,9%) im Vorasidenib-Arm und bei 29 Patientinnen und Patienten (17,8%) im Placebo-Arm zu beobachten. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung konnte in beiden Studienarmen nicht berechnet werden. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,82 [0,49; 1,37]; p=0,4438).

Eine erste Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte gegenüber Baseline war für die **FACT-BrS**, spezifische Aspekte für primäre Hirntumore berücksichtigt, bei 14 Patientinnen und Patienten (8,3%) im Vorasidenib-Arm und bei 21 Patientinnen und Patienten (12,9%) im Placebo-Arm zu beobachten. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung konnte in beiden Studienarmen nicht berechnet werden. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,54 [0,27; 1,08]; $p=0,0759$).

Die Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur ersten Verschlechterung (FACT-Br [total]: 30 Punkte, FACT-G: 16,2 Punkte; FACT-BrS: 13,8 Punkte) des FACT-Br sind in Abbildung 4-12 bis Abbildung 4-14 dargestellt.

Die Ergebnisse des primären Datenschnitts sowie der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

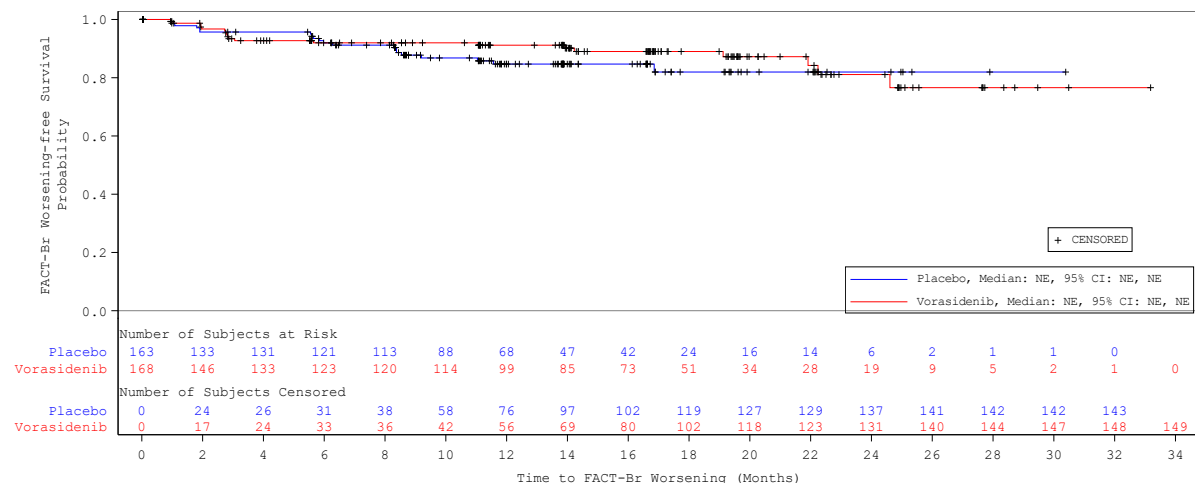


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 30 Punkte des FACT-Br (total) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

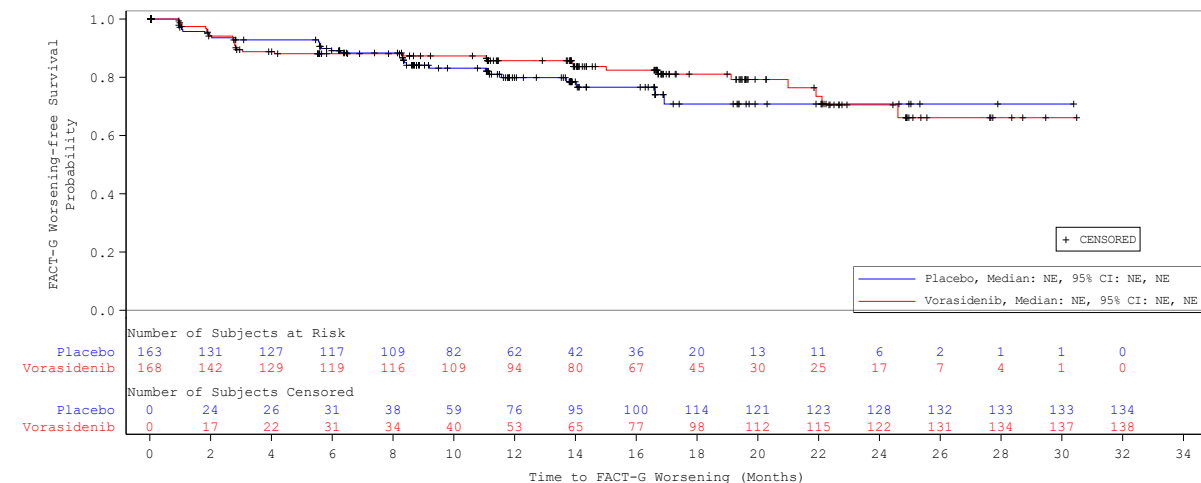


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 06.09.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

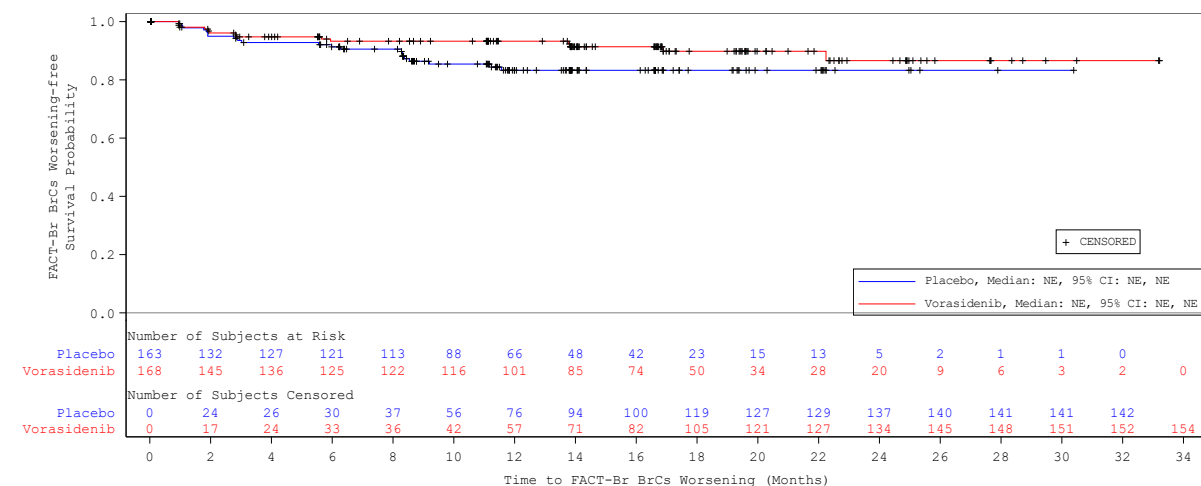


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte der FACT-BrS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Br aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023)

Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
FACT-Br (total)	7/54 (13,0)	N.B. [22,2; N.B.]	14/56 (25,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,44 [0,18; 1,12] 0,0767
FACT-G	12/54 (22,2)	N.B. [21,9; N.B.]	16/56 (28,6)	N.B. [16,6; N.B.]	0,72 [0,33; 1,56] 0,4057
FACT-BrS	5/54 (9,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	12/56 (21,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,33 [0,11; 0,96] 0,0332
<p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15% der Skalenbreite (FACT-Br [total]: 30 Punkte, FACT-G: 16,2 Punkte; FACT-BrS: 13,8 Punkte) im Vergleich zu Baseline.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023</p>					

Bei der ergänzenden Analyse, die ausschließlich Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall berücksichtigt, war eine erste Verschlechterung um mindestens 30 Punkte gegenüber Baseline für den **FACT-Br (total)** bei 7 Patientinnen und Patienten (13%) im Vorasicidenib-Arm und bei 14 Patientinnen und Patienten (25%) im Placebo-Arm zu beobachten. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung konnte in beiden Studienarmen nicht berechnet werden. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,44 [0,18; 1,12]; p=0,0767).

Eine erste Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte gegenüber Baseline war für den **FACT-G** bei 12 Patientinnen und Patienten (22,2%) im Vorasicidenib-Arm und bei 16 Patientinnen und Patienten (28,6%) im Placebo-Arm zu beobachten. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung konnte in beiden Studienarmen nicht berechnet werden. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95%-KI]: 0,72 [0,33; 1,56]; p=0,4057).

Eine erste Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte gegenüber Baseline war für die **FACT-BrS**, spezifische Aspekte für primäre Hirntumore berücksichtigt, bei 5 Patientinnen und Patienten (9,3%) im Vorasidenib-Arm und bei 12 Patientinnen und Patienten (21,4%) im Placebo-Arm zu beobachten. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung konnte in beiden Studienarmen nicht berechnet werden. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von Vorasidenib (HR [95%-KI]: 0,33 [0,11; 0,96]; $p=0,0332$).

Bei Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall zeigt sich somit unter Vorasidenib eine Reduktion des Risikos für eine Verschlechterung der Lebensqualität hinsichtlich spezifischer Aspekte für primäre Hirntumore anhand der FACT-Br um 67%.

Die Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung (FACT-Br [total]: 30 Punkte, FACT-G: 16,2 Punkte; FACT-BrS: 13,8 Punkte) des FACT-Br sind in Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-17 dargestellt.

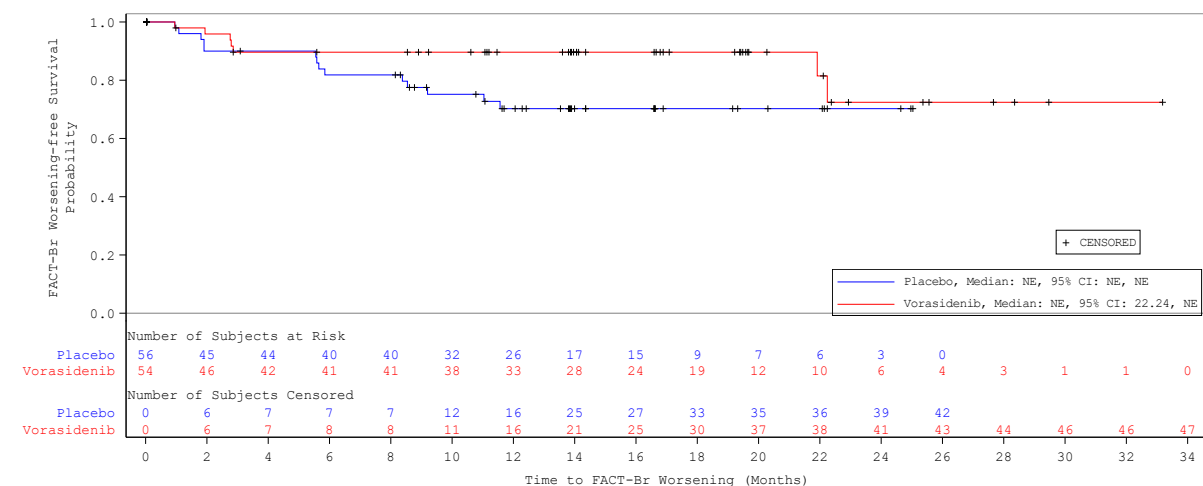


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 30 Punkte des FACT-Br (total) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

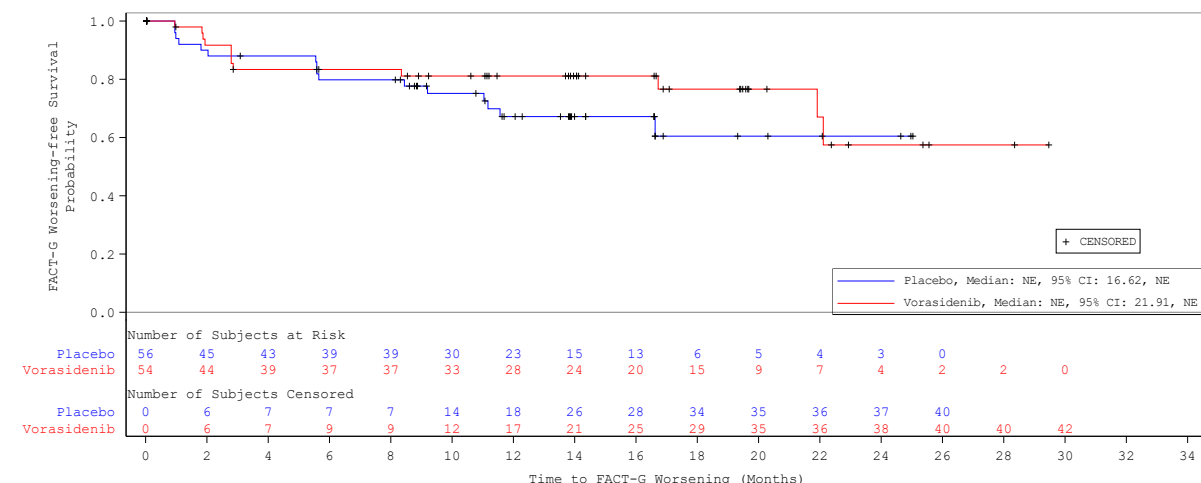


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte des FACT-G aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

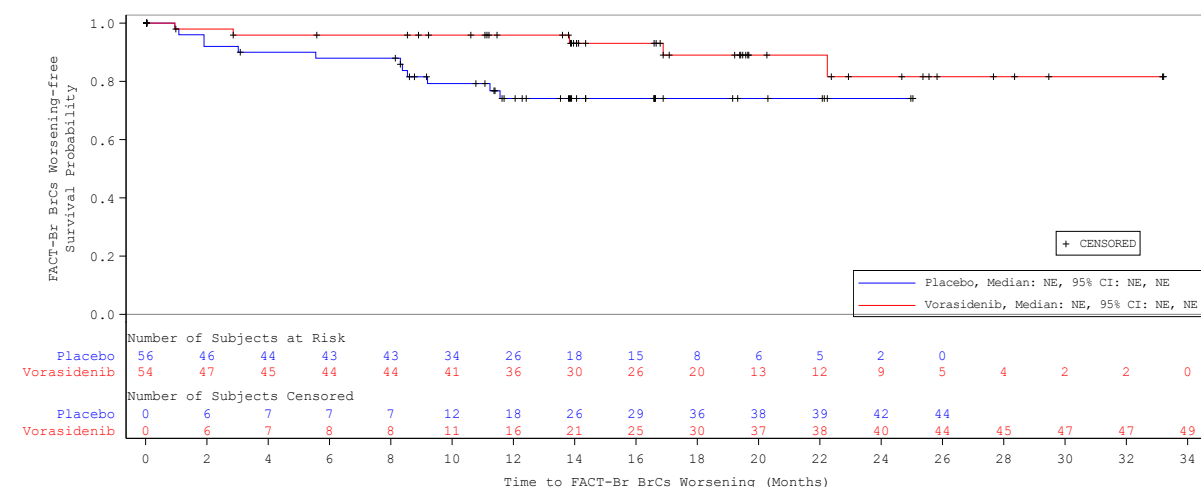


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte der FACT-BrS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Personen mit mind. 1 epileptischen Anfall, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.1.13 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
INDIGO	<p>UE wurden anhand von MedDRA (Version 25.1) kodiert und in SOC und PT kategorisiert, nach Schweregrad (basierend auf CTCAE v5.0) eingestuft und eingeordnet, ob es sich um ein SUE handelt. Darüber hinaus konnte das ärztliche Prüfpersonal angeben, ob ein Zusammenhang mit der Studienbehandlung besteht.</p> <p>In die Analyse wurden UE eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder bis zu dem Tag vor Beginn einer nachfolgenden Antitumorthérapie auftraten. Anschließend wurden ausschließlich SUE mit Bezug zur Studienbehandlung erfasst.</p> <p>Es werden folgende Gesamtraten betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (jeglichen Schweregrades) • SUE • Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> - Erhöhte Leber-Transaminasen <p><u>Des Weiteren werden die häufigen UE auf Basis der SOC und PT dargestellt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (jeglichen Schweregrades) bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • UE (jeglichen Schweregrades), schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE bei mindestens 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • UE, die zum Therapieabbruch führten, werden deskriptiv dargestellt. <p>Eine vollständige Liste der häufigen UE nach SOC und PT befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die Zeiten bis zum Auftreten eines UE beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: HR inkl. 95%-KI) und eines stratifizierten Log-Rank-Tests (p-Wert) durchgeführt. Die grafische Darstellung für den maßgeblichen Datenschnitt erfolgt anhand Kaplan-Meier-Kurven. Diese wurden für jede Ereigniszeitanalyse dargestellt (für UE nach SOC und PT in Anhang 4-G).</p> <p><u>Ergänzende Analyse:</u></p> <p>Darüber hinaus werden ergänzend die folgenden Gesamtraten unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung dargestellt. Für diese Analysen wurde eine Liste mit UE nach PT erstellt, die als Symptomatik der Grunderkrankung auftreten können oder in Folge einer Progression der Grunderkrankung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (jeglichen Schweregrades) • SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ohne erkrankungsbezogene Ereignisse • UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Studie	Operationalisierung
	<p>Zudem werden ebenfalls ergänzend die Gesamtraten für UE, die nach Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals in Bezug zur Studienbehandlung stehen, dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit Bezug zur Studienbehandlung (nach Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals) (jeglichen Schweregrades) • SUE mit Bezug zur Studienbehandlung (nach Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals) • Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Bezug zur Studienbehandlung (nach Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals) • UE mit Bezug zur Studienbehandlung, die zum Therapieabbruch führten <p>Des Weiteren werden ergänzend UE mit CTCAE-Grad 1-2 und UE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad 1-2 dargestellt.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgten auf Basis des SAS.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 06.09.2023. Ergänzend werden in Anhang 4-G die Ergebnisse für die ergänzende Analyse sowie in Anhang 4-H alle Analysen für den Datenschnitt zum 06.09.2022 dargestellt. Aufgrund des geringen zeitlichen Abstands zwischen den Datenschnitten werden keine Analysen zum Datenschnitt vom 07.03.2023 dargestellt.</p>
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INDIGO Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UE	niedrig	ja ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: Die Studie wurde am 07.03.2023 nach Empfehlung des IDMC aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit entblindet. Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zu diesem Zeitpunkt gewährleistet.						
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

UE wurden anhand des MedDRA (Version 25.1) kodiert und in SOC und PT kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie bis zur Entblindung der Studie (07.03.2023) gewährleistet. Durch die objektive Erhebung des Endpunkts wirkt sich die Entblindung nicht auf das Verzerrungspotenzial aus. Für die Analyse wurde das SAS herangezogen, welches alle Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Interventions- oder Placebogruppe) enthält. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zu allen Endpunkten wurde das HR inkl. 95%-KI mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt UE wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.13.1 Gesamtfazit der Ergebnisse zur Sicherheit – RCT

Für die Gesamtrate der UE, der SUE und der Therapieabbrüche aufgrund eines UE zeigten sich in der Studie INDIGO keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (Datenschnitt 06.09.2023). Insgesamt waren die UE in der Studie INDIGO überwiegend von niedrigem Grad und durch Dosisanpassungen oder durch supportive Therapien gut kontrollierbar.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Vorasidenib ergaben sich hinsichtlich einzelner UE von besonderem Interesse. Diese Nachteile beruhen auf erhöhten Laborwerten bei den Leber-Transaminasen. Die in der Studie INDIGO aufgetretenen erhöhten Leberwerte waren vorübergehend und konnten mit supportiver Therapie, Dosisanpassungen oder Abbruch der Therapie kontrolliert werden. Permanente Leberschäden traten nicht auf.

4.3.1.3.1.3.2 Gesamtraten – RCT

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
UE	165/167 (98,8)	0,49 [0,39; 0,53]	155/163 (95,1)	0,49 [0,36; 0,72]	1,02 [0,81; 1,28] 0,8773
SUE	21/167 (12,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	10/163 (6,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,42 [0,66; 3,07] 0,3695
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	47/167 (28,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	26/163 (16,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,60 [0,98; 2,59] 0,0561
UE, die zum Therapieabbruch führten	8/167 (4,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/163 (1,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,31 [0,69; 15,86] 0,1139
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 06.09.2023</p>					

Für die Gesamtraten zeigen sich höhere Anteile für Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm als im Placebo-Arm. Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen des Datenschnitts vom 06.09.2022, die ergänzend in Anhang 4-H dargestellt werden. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Gesamtraten der oben aufgeführten UE sind in Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-21 dargestellt.

Die ergänzenden Analysen zu den UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse unterstützen die Aussagen der Hauptanalyse. Auch die weitere ergänzende Analyse zu den Gesamtraten der UE mit Bezug zur Studienbehandlung (nach Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals) zeigen konsistente Ergebnisse und werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

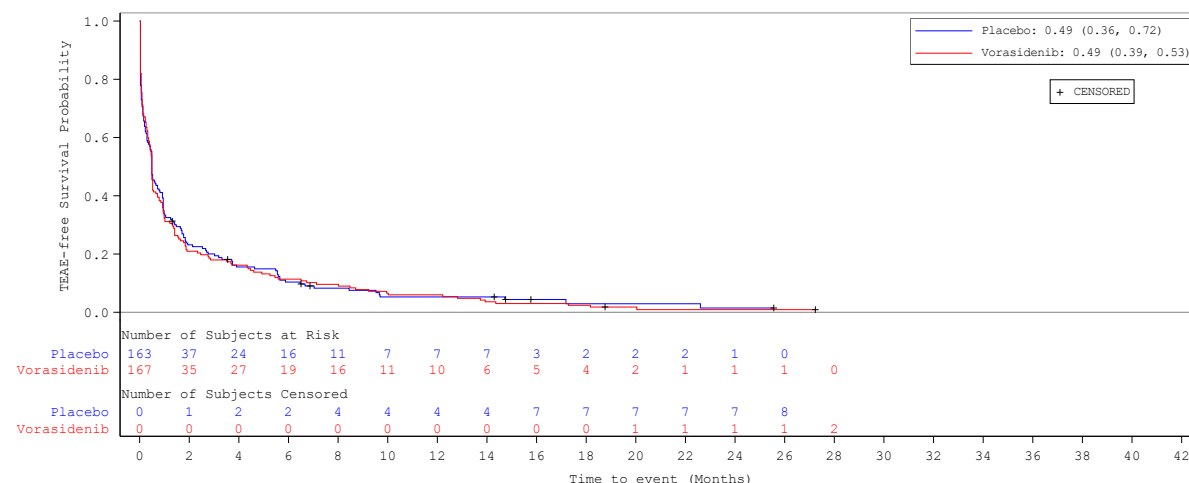


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

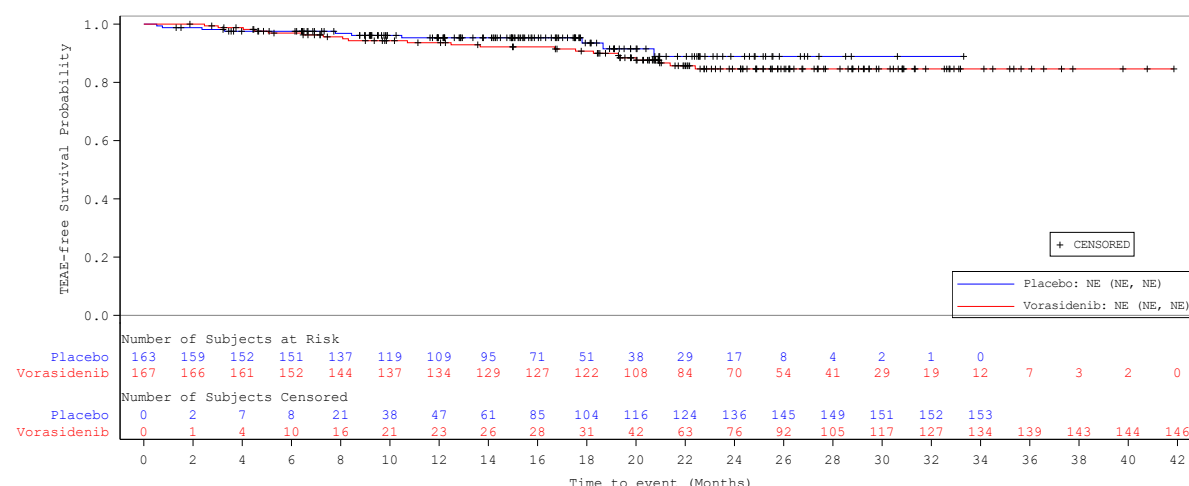


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

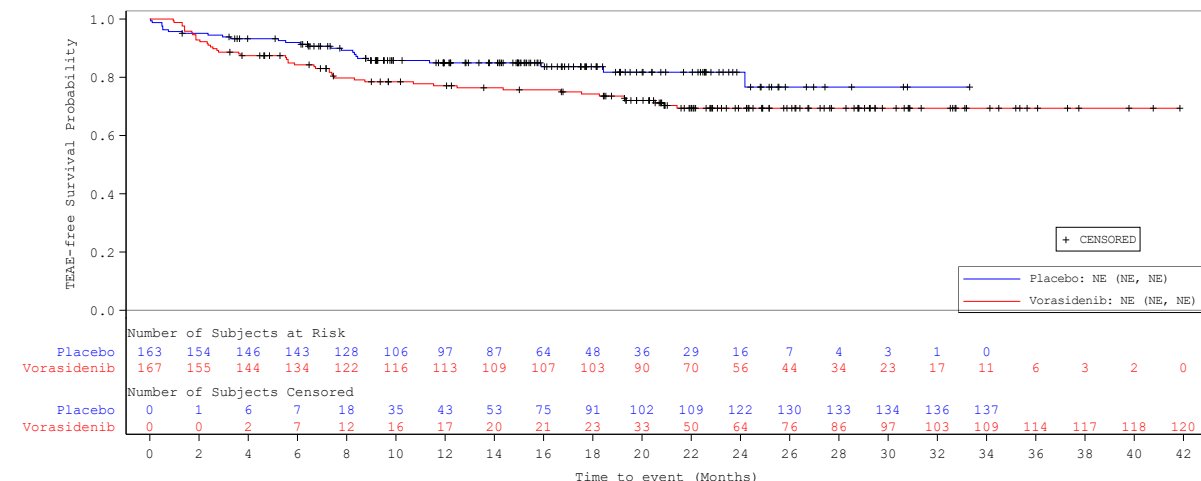


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

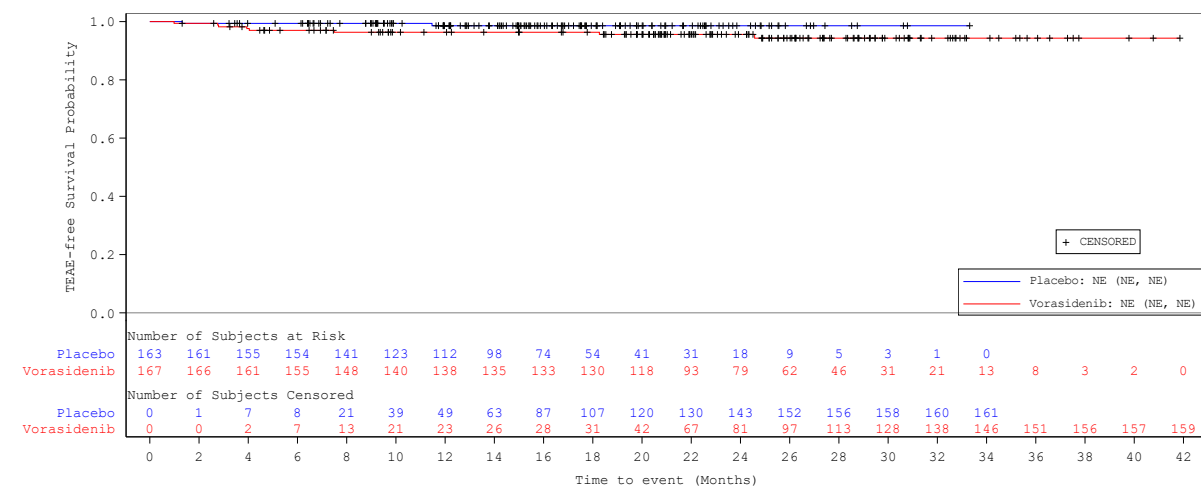


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1.13.3 UE von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Untersuchungen					
Gesamt	37/167 (22,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	7/163 (4,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	4,65 [2,06; 10,49] <0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	34/167 (20,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	5/163 (3,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	6,25 [2,43; 16,04] <0,0001
Aspartataminotransferase erhöht	17/167 (10,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	3/163 (1,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	4,63 [1,34; 15,96] 0,0079
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 06.09.2023</p>					

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Untersuchungen^c					
Alaninaminotransferase erhöht	1/167 (0,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0/163 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] 0,3313

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm). c: Für das UESI Aspartataminotransferase erhöht traten keine SUE auf. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 06.09.2023					

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Untersuchungen					
Alaninaminotransferase erhöht	17/167 (10,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/163 (1,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	7,77 [1,79; 33,75] 0,0012
Aspartataminotransferase erhöht	8/167 (4,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0/163 (0,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	N.B. [N.B.; N.B.] 0,0080
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm). Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 06.09.20223					

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied des PT Alaninaminotransferase erhöht zuungunsten der Behandlung mit Vorasidenib (HR [95%-KI]: 6,25 [2,43; 16,04]; $p < 0,0001$), der auch im PT Aspartataminotransferase erhöht vorliegt (HR [95%-KI]: 4,63 [1,34; 15,96]; $p = 0,0079$)

Erhöhte Alaninaminotransferase (ALT)-Werte mit CTCAE-Grad ≥ 3 (10,2%, n=17) und erhöhte Aspartataminotransferase (AST)-Werte mit CTCAE-Grad ≥ 3 (4,8%, n=8) wurden nur in der Vorasidenib-Gruppe dokumentiert und waren die einzigen behandlungsbedingten UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , die einen Unterschied von $\geq 2\%$ zwischen dem Vorasidenib-Arm und dem Placebo-Arm aufwiesen. Bei 4 Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm trat ein ALT-Anstieg mit CTCAE-Grad 4 auf und die Behandlung wurde abgebrochen. Alle anderen Ereignisse mit erhöhten ALT-Werten vom CTCAE-Grad 4, erhöhten ALT-Werten vom CTCAE-Grad 3 und erhöhten AST-Werten vom CTCAE-Grad 3, die zum Abbruch der Behandlung von Vorasidenib führten, wurden als nicht schwerwiegende UE von besonderem Interesse dokumentiert. Diese Ereignisse waren durch unterstützende Behandlung und Dosisanpassung oder den Abbruch der Behandlung beherrschbar und waren nicht mit dauerhaften Leberschäden verbunden.

Die Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen des Datenschnitts vom 06.09.2022, die ergänzend in Anhang 4-H dargestellt werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Gesamtraten der oben aufgeführten statistisch signifikanten UE von besonderem Interesse sind in Abbildung 4-22 bis Abbildung 4-26 dargestellt.

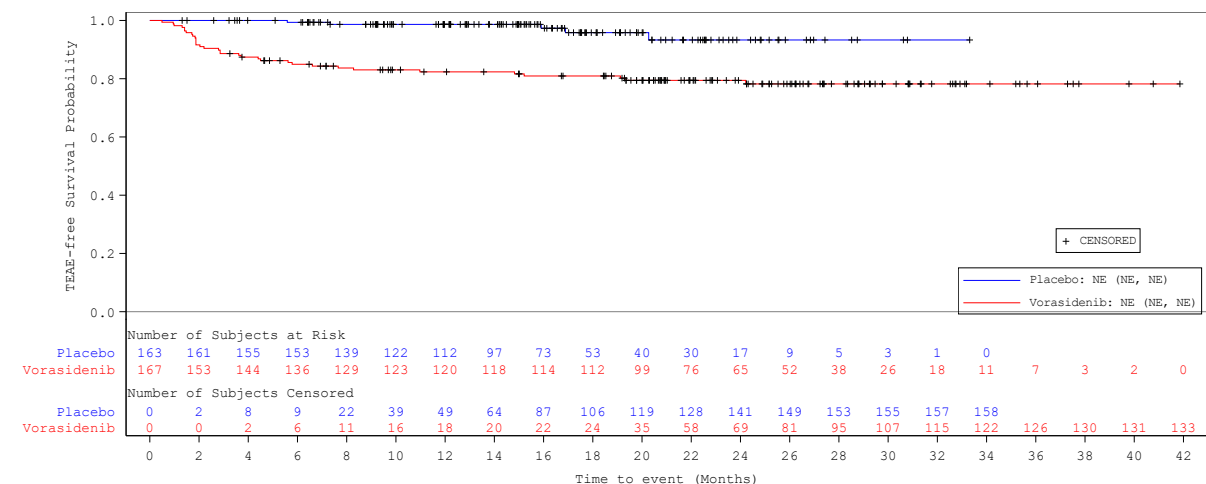


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (Alaninaminotransferase erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

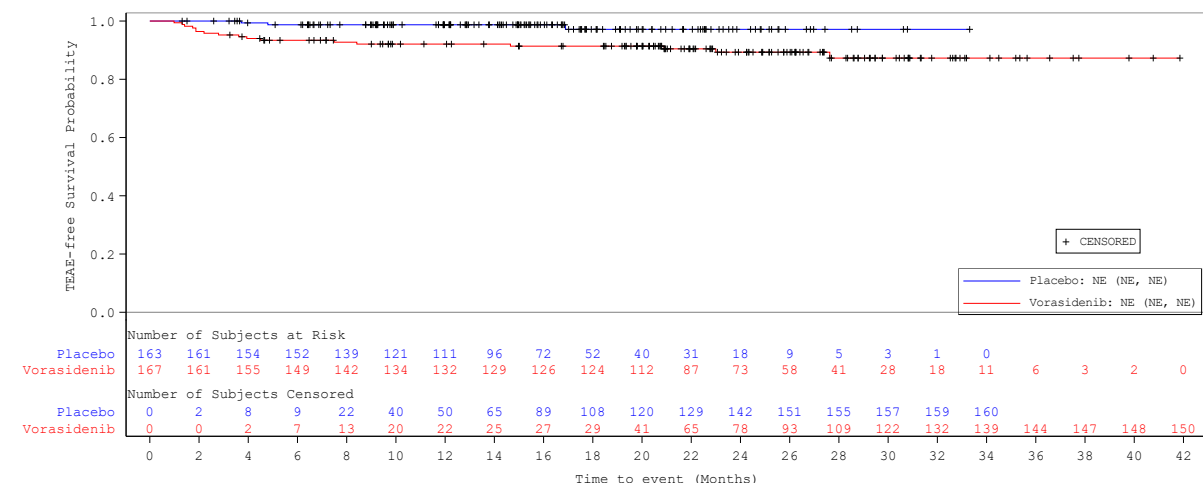


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (Aspartataminotransferase erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

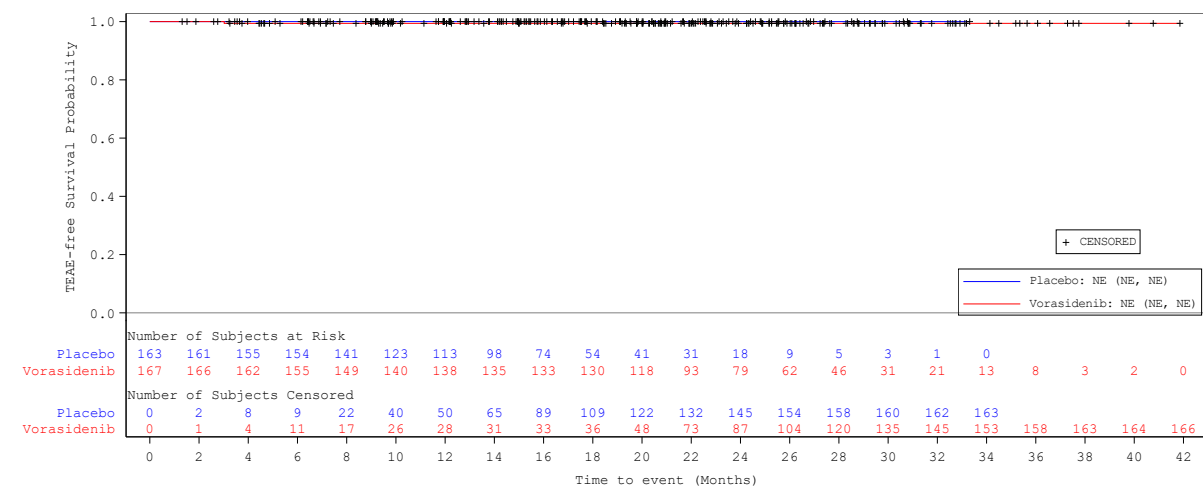


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse (Alaninaminotransferase erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

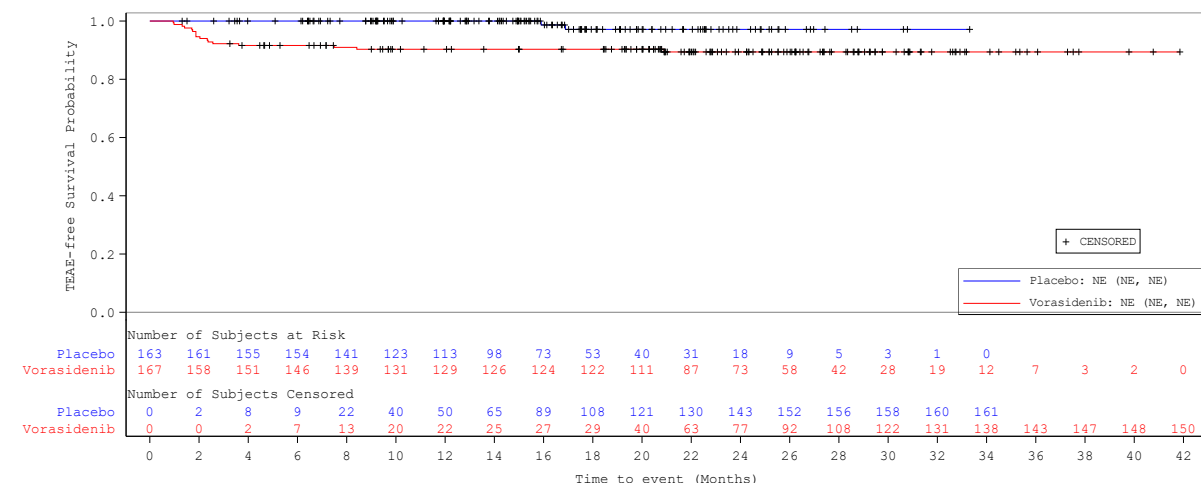


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Alaninaminotransferase erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

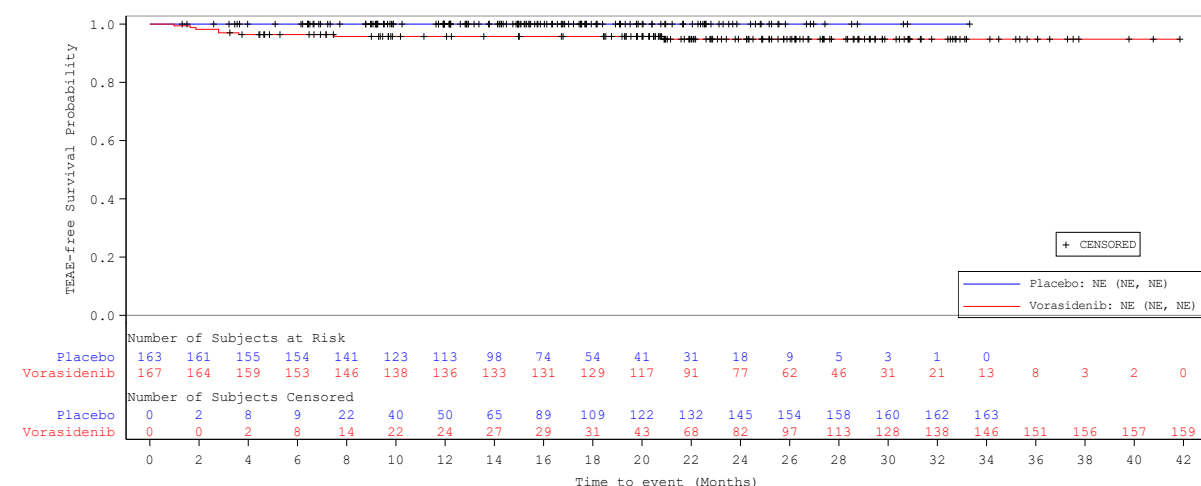


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Aspartataminotransferase erhöht) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1.3.4 Häufigste unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	102/167 (61,1)	7,69 [5,03; 13,67]	93/163 (57,1)	8,64 [5,59; 14,72]	1,04 [0,78; 1,39] 0,7694
Kopfschmerz	50/167 (29,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	46/163 (28,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,95 [0,63; 1,43] 0,8112
Schwindelgefühl	31/167 (18,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	29/163 (17,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,96 [0,58; 1,61] 0,8855
Epileptischer Anfall	28/167 (16,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	20/163 (12,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,31 [0,74; 2,33] 0,3564
Parästhesie	18/167 (10,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	14/163 (8,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,04 [0,51; 2,11] 0,9201
Aufmerksamkeitsstörungen	10/167 (6,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	1/163 (0,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	9,02 [1,15; 70,77] 0,0113
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt	96/167 (57,5)	12,39 [6,41; 18,43]	86/163 (52,8)	11,30 [4,04; 23,10]	0,98 [0,73; 1,32] 0,8975
Diarrhö	46/167 (27,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	32/163 (19,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,28 [0,81; 2,02] 0,2933
Übelkeit	43/167 (25,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	42/163 (25,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,87 [0,57; 1,35] 0,5412
Obstipation	22/167 (13,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	20/163 (12,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,01 [0,55; 1,86] 0,9707
Abdominalschmerz	16/167 (9,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	17/163 (10,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,79 [0,39; 1,57] 0,4949

Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Erbrechen	17/167 (10,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	20/163 (12,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,64 [0,33; 1,25] 0,1889
Untersuchungen					
Gesamt	101/167 (60,5)	10,91 [5,98; 14,65]	57/163 (35,0)	N.B. [22,21; N.B.]	1,91 [1,38; 2,65] <0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	74/167 (44,3)	N.B. [16,62; N.B.]	29/163 (17,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,76 [1,79; 4,25] <0,0001
Aspartataminotransferase erhöht	57/167 (34,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	16/163 (9,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,50 [2,00; 6,11] <0,0001
Gamma- Glutamyltransferase erhöht	32/167 (19,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	8/163 (4,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,74 [1,71; 8,16] 0,0004
Bilirubin im Blut erhöht	10/167 (6,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	4/163 (2,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,87 [0,57; 6,12] 0,2941
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt	97/167 (58,1)	15,54 [12,88; 17,87]	87/163 (53,4)	11,79 [9,99; 15,31]	0,83 [0,62; 1,12] 0,2246
COVID-19	61/167 (36,5)	N.B. [20,99; N.B.]	54/163 (33,1)	27,40 [17,38; N.B.]	0,88 [0,61; 1,28] 0,5139
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt	89/167 (53,3)	17,28 [9,23; N.B.]	74/163 (45,4)	22,70 [10,15; N.B.]	1,05 [0,77; 1,43] 0,7682
Ermüdung	64/167 (38,3)	N.B. [26,02; N.B.]	57/163 (35,0)	25,66 [22,70; N.B.]	0,97 [0,68; 1,40] 0,8864
Asthenie	12/167 (7,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	6/163 (3,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,83 [0,68; 4,90] 0,2212
Grippeähnliche Erkrankung	10/167 (6,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	11/163 (6,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,69 [0,29; 1,65] 0,3990

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamt	70/167 (41,9)	33,48 [22,34; N.B.]	55/163 (33,7)	26,68 [21,88; N.B.]	1,04 [0,73; 1,50] 0,8151
Arthralgie	19/167 (11,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	19/163 (11,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,76 [0,39; 1,47] 0,4186
Myalgie	14/167 (8,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	11/163 (6,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,13 [0,51; 2,51] 0,7549
Rückenschmerzen	16/167 (9,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	10/163 (6,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,21 [0,53; 2,72] 0,6525
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt	56/167 (33,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	41/163 (25,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,26 [0,84; 1,90] 0,2626
Hyperglykämie	16/167 (9,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	7/163 (4,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,15 [0,88; 5,23] 0,0843
Appetit vermindert	15/167 (9,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	7/163 (4,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	2,04 [0,83; 5,01] 0,1122
Hypophosphatämie	17/167 (10,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	8/163 (4,9)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,75 [0,74; 4,09] 0,1942
Hypoglykämie	7/167 (4,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	11/163 (6,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,54 [0,21; 1,40] 0,1979
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamt	46/167 (27,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	50/163 (30,7)	N.B. [25,66; N.B.]	0,83 [0,56; 1,25] 0,3713
Schlaflosigkeit	19/167 (11,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	15/163 (9,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,11 [0,56; 2,20] 0,7664
Angst	13/167 (7,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	17/163 (10,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,62 [0,29; 1,32] 0,2101
Depression	11/167 (6,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	14/163 (8,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,63 [0,28; 1,41] 0,2595

Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt	47/167 (28,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	28/163 (17,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,35 [0,84; 2,18] 0,2149
Husten	16/167 (9,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	14/163 (8,6)	30,23 [30,23; N.B.]	0,69 [0,32; 1,48] 0,3407
Schmerzen im Oropharynx	14/167 (8,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	7/163 (4,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,62 [0,65; 4,08] 0,2974
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamt	37/167 (22,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	32/163 (19,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,99 [0,61; 1,59] 0,9578
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt	32/167 (19,2)	N.B. [36,30; N.B.]	18/163 (11,0)	N.B. [30,36; N.B.]	1,51 [0,84; 2,72] 0,1695
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Gesamt	15/167 (9,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	16/163 (9,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,78 [0,38; 1,59] 0,4938
Augenerkrankungen					
Gesamt	21/167 (12,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	27/163 (16,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,54 [0,29; 0,98] 0,0384
Sehen verschwommen	7/167 (4,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	10/163 (6,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,56 [0,21; 1,50] 0,2405
Gefäßerkrankungen					
Gesamt	16/167 (9,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	18/163 (11,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,76 [0,38; 1,52] 0,4327
Hypertonie	11/167 (6,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	14/163 (8,6)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,66 [0,29; 1,49] 0,3100
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt	15/167 (9,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	8/163 (4,9)	N.B. [30,13; N.B.]	1,32 [0,54; 3,19] 0,5404

Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt	10/167 (6,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	16/163 (9,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,51 [0,23; 1,15] 0,1008
Herzerkrankungen					
Gesamt	13/167 (7,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	16/163 (9,8)	N.B. [27,66; N.B.]	0,60 [0,28; 1,27] 0,1797
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Gesamt	13/167 (7,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	8/163 (4,9)	30,13 [30,13; N.B.]	1,17 [0,47; 2,92] 0,7334
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt	10/167 (6,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	6/163 (3,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,23 [0,44; 3,43] 0,6948
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm). Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 06.09.2023					

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% oder die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Endpunkt	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt	13/167 (7,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	13/163 (8,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,87 [0,40; 1,89] 0,7248

Endpunkt	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Untersuchungen					
Gesamt	23/167 (13,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	6/163 (3,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,39 [1,37; 8,39] 0,0051
Alaninaminotransferase erhöht	17/167 (10,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/163 (1,2)	N.B. [N.B.; N.B.]	7,77 [1,79; 33,75] 0,0012
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifizierten Log-Rank-Test Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 06.09.2023					

Tabelle 4-71: UE, die zum Therapieabbruch führten nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Endpunkt	Vorasidenib N=167	Placebo N=163
	n (%)	n (%)
Gesamt	8 (4,8)	2 (1,2)
Alaninaminotransferase erhöht	6 (3,6)	0
Aspartataminotransferase erhöht	4 (2,4)	0
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,6)	0
Autoimmune Hepatitis	1 (0,6)	0
Metastasierter Nierenzellkarzinom	1 (0,6)	0
Diarrhö	0	1 (0,6)
Ermüdung	0	1 (0,6)
Patientinnen und Patienten mit mehreren UE innerhalb eines PT werden für diesen nur einmal gezählt. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 06.09.2023		

Häufige unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades) (bei ≥10% der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)

Bezüglich der SOC Erkrankungen des Nervensystems ergibt sich im PT Aufmerksamkeitsstörung ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 9,02 [1,15; 70,77]; p=0,0113) zuungunsten der Behandlung mit Vorasidenib.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 1,91 [1,38; 2,65]; $p < 0,0001$) zuungunsten der Behandlung mit Vorasidenib, der auch in den untergeordneten PT Alaninaminotransferase erhöht (HR [95%-KI]: 2,76 [1,79; 4,25]; $p < 0,0001$), Aspartataminotransferase erhöht (HR [95%-KI]: 3,50 [2,00; 6,11]; $p < 0,0001$) und Gamma-Glutamyltransferase erhöht (HR [95%-KI]: 3,74 [1,71; 8,16]; $p = 0,0004$) vorliegt.

Bezüglich der SOC Augenerkrankung lässt sich ein Vorteil von der Behandlung mit Vorasidenib gegenüber Placebo beobachten (HR [95%-KI]: 0,54 [0,29; 0,98]; $p = 0,0384$).

Häufige schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der SOC Untersuchungen zuungunsten der Behandlung mit Vorasidenib (HR [95%-KI]: 3,39 [1,37; 8,39]; $p = 0,0051$), der auch im untergeordneten PT Alaninaminotransferase erhöht vorliegt (HR [95%-KI]: 7,77 [1,79; 33,75]; $p = 0,0012$).

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)

Es traten keine schwerwiegenden UE (bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) auf.

Häufige unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, beträgt im Vorasidenib-Arm 4,8%. Die UE, die zum Therapieabbruch führten, waren Alaninaminotransferase erhöht (6), Aspartataminotransferase erhöht (4), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (1), Autoimmune Hepatitis (1) und metastasiertes Nierenzellkarzinom. Im Placebo-Arm wiesen 1,2% der Patientinnen und Patienten ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Die UE, die zum Therapieabbruch führten, waren Diarrhö (1) und Ermüdung (1). Die Ereigniszeitanalyse zu den Gesamtraten der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Vorasidenib und Placebo (HR [95%-KI]: 3,31 [0,69; 15,86]; $p = 0,1139$).

Die Ergebnisse des primären Datenschnitts bestätigen die Aussagen der Hauptanalyse. Unabhängig von der Kategorie konnte der Großteil der UE durch Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung behoben werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine Zulassungsstudie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmotifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder post hoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

	1p19q-Status	Tumorgröße zu Baseline (IWRs)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geografische Region	Alter	Tumorstadium vor der Behandlung	Anzahl vorheriger Operationen	Art der letzten Operation	Zeit seit der letzten Operation bis Randomisierung	Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose	MGMT-Hypermethylierung	TERT-Promoter-Mutation	ATRX-Mutation
OS ^a	Es trat 1 Todesfall bis zum Datenschnitt vom 07.03.2023 auf, weshalb keine Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben durchgeführt worden sind.														
PFS (BIRC)	●	●	●	○	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●
Epileptische Anfälle	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Tumorstadium (in %)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Tumorstadiumsrate	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Tumoransprechen ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zeit bis zur nächsten Intervention	●	●	●	○	○	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur malignen Transformation ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik – PGI-C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik – PGI-F ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

	1p19q-Status	Tumorgroße zu Baseline (TWS)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geografische Region	Alter	Tumorstadium vor der Behandlung	Anzahl vorheriger Operationen	Art der letzten Operation	Zeit seit der letzten Operation bis Randomisierung	Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose	MGMT-Hypermethylierung	TERT-Promoter-Mutation	ATRX-Mutation
Krankheitssymptomatik – PGI-S ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Neuro-kognitive Funktion ^b	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesundheits-bezogene Lebens-qualität (FACT-Br)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE ^c	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>● A priori geplante Subgruppenanalyse</p> <p>○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen</p> <p>n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt</p> <p>a: Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da nicht genügend Ereignisse auftraten.</p> <p>b: Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Analyse nur deskriptiv dargestellt wurde.</p> <p>c: Für die UE, die zum Therapieabbruch führten (nach SOC und PT) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Hauptanalysen nur deskriptiv dargestellt wurden.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>															

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-73 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte (Datenschnitte 07.03.2023; 06.09.2023)

	1p19q-Status	Tumorgröße zu Baseline (IWRS)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geografische Region	Alter	Tumorstadium vor der Behandlung	Anzahl vorheriger Operationen	Art der letzten Operation	Zeit seit der letzten Operation bis Randomisierung	Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose	MGMT-Hypermethylierung	TERT-Promoter-Mutation	ATRX-Mutation
Datenschnitt 07.03.2023 (Entblinding der Studie)															
Mortalität															
OS	Insgesamt gab es nur einen Todesfall, weshalb keine Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben durchgeführt worden sind.														
Mortalität/Morbidität															
PFS (BIRC)	0,3291	0,0352	0,7160	0,6147	0,8505	0,6704	0,2171	0,5695	0,2583	0,9993	0,8453	0,5195	0,4814	0,1742	0,5945
Morbidität															
Epileptische Anfälle	0,0090	0,1790	0,2152	0,4243	0,2207	0,8060	0,4708	0,4417	0,6315	0,1931	0,7410	0,8425	0,4703	0,7514	0,0010
Tumorstadium (in %)	0,2197	0,9554	0,3322	0,1412	0,3730	0,3376	0,1428	0,3222	0,4382	0,9095	0,6420	0,0016	0,1399	0,3288	0,5814
Tumorstadiumsrate	0,1998	N.B. ^a	0,6752	0,7339	0,2661	0,7703	0,4690	0,9888	0,4450	0,4546	0,2949	0,7427	0,8784	0,6649	0,1273
Zeit bis zur nächsten Intervention	0,0654	0,0675	0,5175	0,9836	0,8416	0,1965	0,5371	0,9481	0,0897	0,9389	0,9624	0,1356	0,2149	0,9325	0,2919
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	0,0906	0,7009	0,7447	0,9335	0,6553	0,4996	0,7289	0,9965	0,8581	0,3292	0,5912	0,3782	0,4982	0,4060	0,9537
PGI-C	0,5633	0,6992	0,1217	0,1141	0,2181	0,3167	0,8460	0,3792	0,3053	0,9907	0,4795	0,1384	0,5176	0,5028	0,8387

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	1p19q-Status	Tumorgroße zu Baseline (IWSR)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geografische Region	Alter	Tumorstadium vor der Behandlung	Anzahl vorheriger Operationen	Art der letzten Operation	Zeit seit der letzten Operation bis Randomisierung	Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose	MGMT-Hypermethylierung	TERT-Promoter-Mutation	ATRX-Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
FACT-Br (total)	0,3464	0,9891	0,7665	0,4944	0,9561	0,8987	0,7033	0,9920	0,2208	0,1664	0,7742	0,9347	0,8632	0,5856	0,3088
FACT-G	0,1760	0,2161	0,3964	0,2928	0,4828	0,8736	0,9519	0,5344	0,0930	0,6231	0,9950	0,9824	0,4493	0,2052	0,8032
FACT-BrS	0,9776	0,8234	0,2889	0,8422	0,8284	0,7058	0,1557	N.B. ^b	0,4618	0,5966	0,5815	0,5145	0,3964	0,2457	0,7249
Datenschnitt 06.09.2023 (Tag 90 Safety Update)															
Sicherheit															
Unerwünschte Ereignisse															
UE	0,9833	0,1079	0,7014	0,7353	0,6623	0,8428	0,8258	0,2211	0,7972	0,6716	0,5210	0,5883	0,2199	0,4192	0,1903
SUE	0,0884	0,5965	0,2435	0,3972	0,6270	0,3015	0,2817	0,9922	0,1667	0,7903	0,3229	0,2356	0,9343	0,8317	0,7455
Schwere UE mit CTCAE -Grad ≥ 3	0,0233	0,6235	0,1215	0,5845	0,8047	0,1382	0,7341	0,7532	0,1670	0,4694	0,9507	0,6430	0,3543	0,2638	0,5985
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,9941	0,7829	0,5842	0,9999	1,0000	1,0000	0,9927	0,9948	0,9997	0,8825	1,0000	0,5932	1,0000	1,0000	0,9693
UE von besonderem Interesse	0,6257	0,9896	0,1766	0,9999	0,4083	0,9998	0,0471	0,6257	0,9899	0,3920	0,9404	0,8414	0,8912	0,9692	0,3841

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	1p19q-Status	Tumorgroße zu Baseline (IWSR)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geografische Region	Alter	Tumorstadium vor der Behandlung	Anzahl vorheriger Operationen	Art der letzten Operation	Zeit seit der letzten Operation bis Randomisierung	Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose	MGMT-Hypermethylierung	TERT-Promoter-Mutation	ATRX-Mutation
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse															
Alaninaminotransferase erhöht	0,5512	0,9905	0,1668	0,9999	0,7423	0,9998	0,1373	0,9610	0,9867	0,3075	0,9178	0,4671	0,8865	0,9378	0,7507
Aspartataminotransferase erhöht	0,5237	0,9931	0,2089	0,9999	0,5165	0,9999	0,9884	0,9940	0,9902	0,4302	0,5939	0,9907	0,8780	0,9999	0,9768
Häufigste unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT															
Aufmerksamkeitsstörungen (PT)	0,9925	0,9925	0,9943	1,0000	1,0000	1,0000	0,9915	0,9986	0,9934	0,9919	1,0000	0,9937	1,0000	0,9999	1,0000
Untersuchungen (SOC)	0,3805	0,2250	0,0991	0,3341	0,8525	0,3537	0,7633	0,6220	0,8540	0,9600	0,6253	0,1425	0,9522	0,2561	0,5266
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	0,7491	0,9706	0,0223	0,3174	0,7988	0,2797	0,6060	0,3318	0,9567	0,1197	0,9446	0,4582	0,2996	0,1477	0,9122
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	0,6833	0,9894	0,2872	0,9085	0,5262	0,9555	0,5844	0,6995	0,4308	0,8002	0,4044	0,0622	0,9535	0,4221	0,7752
Gamma-Glutamyltransferase erhöht (PT)	0,2254	0,9252	0,8997	0,9361	0,8707	0,5095	0,4237	0,9262	0,9895	0,7216	0,3398	0,9866	0,9820	0,9999	0,6927
Augenerkrankungen (SOC)	0,5897	0,6796	0,6675	0,8341	0,2823	0,2044	0,7068	0,7283	0,4378	0,0471	0,0832	0,9525	0,8483	0,2652	0,0912

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	1p19q-Status	Tumorgroße zu Baseline (IWRs)	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geografische Region	Alter	Tumorstadium vor der Behandlung	Anzahl vorheriger Operationen	Art der letzten Operation	Zeit seit der letzten Operation bis Randomisierung	Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose	MGMT-Hypermethylierung	TERT-Promoter-Mutation	ATRX-Mutation
Häufigste schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT															
Untersuchungen (SOC)	0,9902	0,9409	0,9290	0,9999	0,9945	0,4319	0,0188	0,9936	0,3295	0,9855	0,5277	0,7451	0,2610	0,9027	0,6748
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	0,9887	0,9897	0,9887	0,9999	0,6970	0,9999	0,9897	0,9999	0,9917	0,9891	1,0000	0,9913	0,9999	0,8588	0,9999
<p>a: Die Subgruppenanalyse für Tumorgroße zu Baseline (IWRs) ist nicht enthalten, da der Logarithmus des Tumorstadiums zu Baseline bereits im Modell zur Schätzung der Tumorstadiumsrate berücksichtigt ist.</p> <p>b: Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da nicht genügend Ereignisse auftraten.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>															

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben (BIRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Subgruppenfaktor Ausprägung	Vorasicidenib		Placebo		Vorasicidenib versus Placebo HR [95%-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Tumorgröße zu Baseline (IWRS), p-Wert=0,0352					
≥2 cm	43/139 (30,9)	N.B. [22,11; N.B.]	91/137 (66,4)	11,10 [10,94; 13,70]	0,31 [0,21; 0,44]; <0,0001
<2 cm	11/29 (37,9)	N.B. [14,29; N.B.]	13/26 (50,0)	17,12 [11,10; N.B.]	0,79 [0,35; 1,78]; 0,5724
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023					

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (BIRC) liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich der Tumorgröße zu Baseline (IWRS) vor. Für Tumorgröße zu Baseline (IWRS) ≥2 cm zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von

Vorasidenib (HR [95%-KI]: 0,31 [0,21; 0,44]; $p < 0,0001$). Für Tumorgröße zu Baseline (IWRS) < 2 cm lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten. Da der signifikante Effekt in dieselbe Richtung zeigt, wie der Haupteffekt, ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

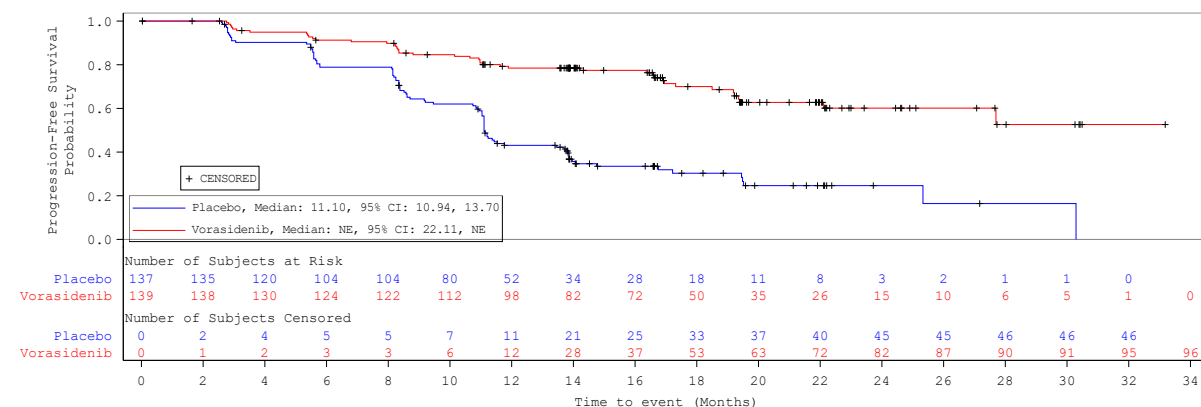


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (BIRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Tumorgröße zu Baseline (IWRS) (≥ 2 cm) (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Epileptische Anfälle

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Rate der epileptischen Anfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Subgruppen- faktor Ausprägung	Vorasidenib N=168				Placebo N=163				Vorasidenib vs. Placebo
	n/N (%)	Anzahl epileptische Anfälle	Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr	Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ^a [95%-KI]	n/N (%)	Anzahl epileptische Anfälle	Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr	Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ^a [95%-KI]	Rate Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] p-Wert
1p19q-Status, p-Wert=0,0090									
Kodeletiert	28/88 (31,8)	1.023	7,2	3,7 [1,6; 8,4]	28/84 (33,3)	3.751	31,8	28,2 [12,0; 65,9]	0,13 [0,04; 0,43] 0,0008
Nicht kodeletiert	25/80 (31,3)	518	4,4	5,0 [2,6; 9,6]	27/79 (34,2)	1.373	14,7	4,1 [2,1; 8,2]	1,21 [0,46; 3,17] 0,6961

Subgruppen- faktor Ausprägung	Vorasicidenib N=168				Placebo N=163				Vorasicidenib vs. Placebo
	n/N (%)	Anzahl epileptische Anfälle	Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr	Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ^a [95%-KI]	n/N (%)	Anzahl epileptische Anfälle	Anzahl epileptische Anfälle pro Personenjahr	Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ^a [95%-KI]	Rate Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] p-Wert
ATRX-Mutation, p-Wert=0,0010									
Ja	16/60 (26,7)	299	3,4	2,3 [1,2; 4,4]	24/64 (37,5)	374	4,7	2,2 [1,1; 4,2]	1,05 [0,41; 2,69] 0,9241
Nein	18/61 (29,5)	381	4,0	4,3 [2,0; 9,0]	14/51 (27,5)	1.384	21,2	1,2 [0,5; 3,0]	3,47 [1,08; 11,07] 0,0360
Nicht berichtet	19/47 (40,4)	861	11,4	6,1 [2,5; 15,0]	17/48 (35,4)	3.366	51,1	47,4 [19,3; 116,6]	0,13 [0,04; 0,46] 0,0017
a: Negativ binomiales Regressionsmodell mit Kovariaten Baseline und Behandlungsgruppe									
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.									
Datenschnitt: 07.03.2023									

Für den Endpunkt Rate der epileptischen Anfälle liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich des 1p19q-Status sowie dem Vorliegen einer ATRX-Mutation vor.

Für den Endpunkt Rate der epileptischen Anfälle zeigte sich für Patientinnen und Patienten, bei denen der 1p19q-Status kodeletiert war, ein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate an epileptischen Anfällen. Das Rate Ratio des 1p19q-Status kodeletierter Patientinnen und Patienten hinsichtlich der epileptischen Anfälle pro Personenjahr lag bei 0,13 [0,04; 0,43]; $p=0,0008$. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen der 1p19q-Status nicht kodeletiert war, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektmodifikation wird als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Rate der epileptischen Anfälle zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit ATRX-Mutation kein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate an epileptischen Anfällen. Das Rate Ratio für Patientinnen und Patienten mit einer ATRX-Mutation hinsichtlich der epileptischen Anfälle pro Personenjahr lag bei 1,05 [0,41; 2,69]; $p=0,9241$. Für Patientinnen und Patienten ohne ATRX-Mutation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate an epileptischen Anfällen. Das Rate Ratio für Patientinnen und Patienten mit keiner ATRX-Mutation hinsichtlich der epileptischen Anfälle pro Personenjahr lag bei 3,47 [1,08;

11,07]; $p=0,0360$. Für Patientinnen und Patienten mit einer nicht berichteten ATRX-Mutation zeigt sich auch ein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate an epileptischen Anfällen, mit einem Rate Ratio von 0,13 [0,04; 0,46]; $p=0,0017$. Der Effekt von Patientinnen und Patienten, deren ATRX-Mutation nicht berichtet wurde, zeigt in die andere Richtung wie der Effekt von Patientinnen und Patienten mit ATRX-Mutation als auch Patientinnen und Patienten ohne ATRX-Mutation. Da in der Kategorie „nicht berichtet“ sowohl Patientinnen und Patienten mit, als auch ohne ATRX-Mutation vorhanden sind, ist dieser Effekt nicht sinnvoll interpretierbar und wird als zufällig angenommen. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Tumorwachstum: Tumorzust

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Tumorzust (in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Subgruppen- faktor Ausprägung	Vorasicidenib N=168		Placebo N=163		Vorasicidenib vs. Placebo
	Änderung über gesamten Beobachtungs-zeitraum		Änderung über gesamten Beobachtungs-zeitraum		Δ LS-MW [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	LS-MW (SE)	n/N (%)	LS-MW (SE)	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose, p-Wert= 0,0016					
Frontal	104/107 (97,2)	5,3 (3,16)	111/115 (96,5)	39,1 (3,21)	-33,8 [-42,72; -24,96] <0,0001 -0,7 [-1,26; -0,23] 0,0047
Nicht-frontal	59/61 (96,7)	-4,8 (4,71)	48/48 (100)	54,5 (5,57)	-59,3 [-73,79; -44,83] <0,0001 -0,9 [-1,65; -0,13] 0,0219
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 07.03.2023					

Für den Endpunkt Tumorzust (in %) liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich der Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose vor. Für den Endpunkt Tumorzust (in %) zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einer frontalen Lokalisation des Tumors

bei initialer Diagnose eine statistisch signifikante Veränderung des Tumolvolumens bei einer Mittelwertdifferenz von -33,8% ([95%-KI]: [-42,72; -24,96]; $p < 0,0001$) zugunsten von Vorasidenib (Hedges' g [95%-KI]: -0,7 [-1,26; -0,23]; $p = 0,0047$). Für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-frontalen Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose lag die Mittelwertdifferenz bei -59,3% ([95%-KI]: [-73,79; -44,83]; $p < 0,0001$) zugunsten von Vorasidenib (Hedges' g [95%-KI]: -0,9 [-1,65; -0,13]; $p = 0,0219$). Die Effektrichtung in beiden Subgruppenkategorien ist gleichgerichtet und wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

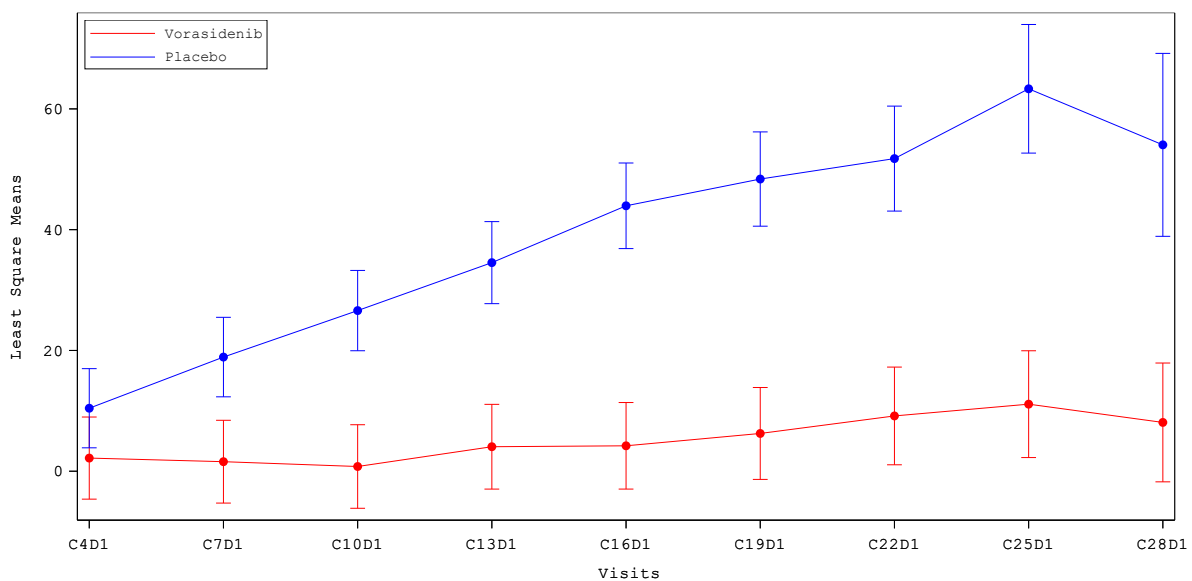


Abbildung 4-28: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für das Tumolvolumen (in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose (frontal) (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

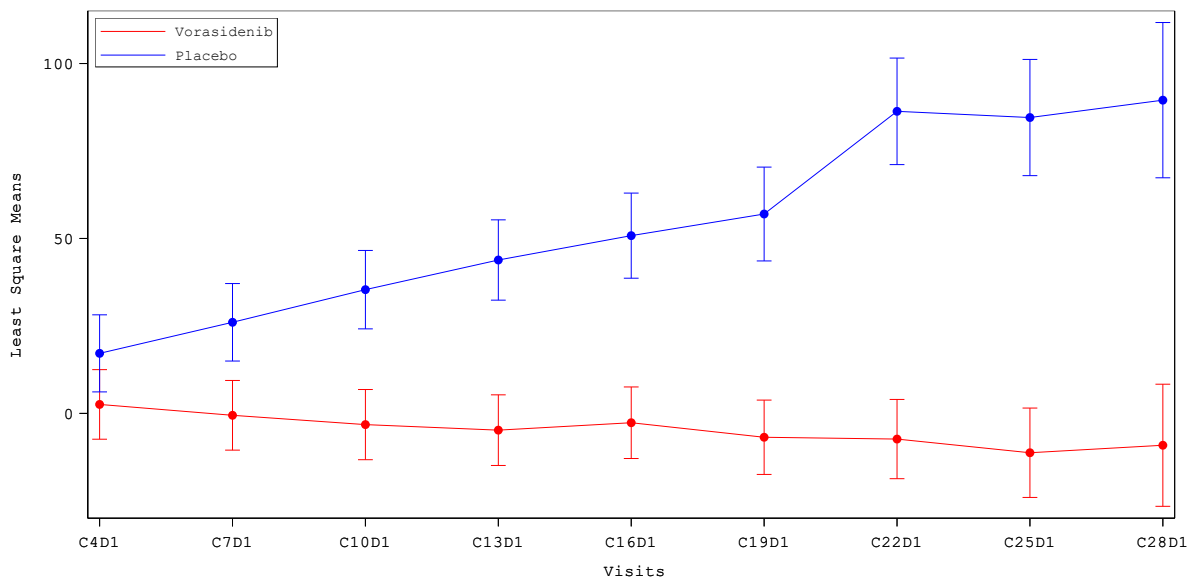


Abbildung 4-29: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert für das Tumorstadium (in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose (nicht-frontal) (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.4 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.2.4.1 Gesamtraten

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Subgruppenfaktor Ausprägung	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo HR [95%-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Schwere UE mit CTCAE ≥3					
1p19q-Status, p-Wert=0,0233					
Kodeletiert	21/87 (24,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	18/84 (21,4)	N.B. [24,18; N.B.]	0,93 [0,49; 1,76] 0,8285
Nicht kodeletiert	26/80 (32,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	8/79 (10,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	3,24 [1,46; 7,18] 0,0022
UE von besonderem Interesse					
Alter, p-Wert=0,0471					
<40 Jahre	9/75 (12,0)	N.B. [N.B.; N.B.]	5/88 (5,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,34 [0,43; 4,19] 0,6130
≥40 Jahre	28/92 (30,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	2/75 (2,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	11,86 [2,82; 49,87] <0,0001
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley					
b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Datenschnitt: 06.09.2023					

Für den Endpunkt Gesamtrate schwere UE mit CTCAE ≥ 3 liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich des 1p19q-Status vor und für den Endpunkt Gesamtrate UE von besonderem Interesse liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich des Alters vor.

Für den Endpunkt Gesamtrate schwere UE mit CTCAE ≥ 3 zeigte sich für Patientinnen und Patienten, bei denen der 1p19q-Status nicht kodeletiert war, ein statistisch signifikanter Unterschied von (HR [95%-KI]: 3,24 [1,46; 7,18]; p=0,0022). Bei Patientinnen und Patienten, bei denen der 1p19q-Status kodeletiert war, war kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten. Da der statistisch signifikante Effekt für die Patientinnen und Patienten, bei denen der 1p19q-Status nicht kodeletiert war, in dieselbe Richtung zeigt wie der Effekt für die Hauptanalyse, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtrate UE von besonderem Interesse zeigte sich für Patientinnen und Patienten <40 Jahre ein nicht statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 1,34 [0,43; 4,19]; $p=0,6130$). Bei Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von (HR [95%-KI]: 11,86 [2,82; 49,87]; $p<0,0001$). Da beide Effekte in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.4.2 Häufigste unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Subgruppenfaktor Ausprägung	Vorasidenib		Placebo		Vorasidenib versus Placebo HR [95%-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Alaninaminotransferase erhöht (PT)					
Geschlecht, p-Wert=0,0233					
Männlich	42/101 (41,6)	N.B. [16,62; N.B.]	21/86 (24,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,80 [1,06; 3,05] 0,0264
Weiblich	32/66 (48,5)	23,00 [7,85; N.B.]	8/77 (10,4)	N.B. [N.B.; N.B.]	5,47 [2,51; 11,91] <0,0001
Augenerkrankungen (SOC)					
Art der letzten Operation, p-Wert=0,0471					
Komplettresektion	12/81 (14,8)	N.B. [N.B.; N.B.]	10/90 (11,1)	N.B. [N.B.; N.B.]	1,03 [0,43; 2,46] 0,9489
Teilresektion oder Biopsie	9/86 (10,5)	N.B. [N.B.; N.B.]	17/73 (23,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,30 [0,13; 0,69] 0,0029
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley					
b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Datenschnitt: 06.09.2023					

Für den Endpunkt UE nach SOC und PT liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts für den PT Alaninaminotransferase erhöht und bezüglich der Art der letzten Operation für die SOC Augenerkrankung vor.

Für den Endpunkt UE Alaninaminotransferase (PT) zeigte sich für Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied von (HR [95%-KI]: 1,80 [1,06; 3,05]; $p=0,0264$). Bei Patientinnen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von (HR [95%-KI]: 5,47 [2,51; 11,91]; $p<0,0001$). Da beide Effekte in die gleiche Richtung zeigen, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt UE Augenerkrankung (SOC) zeigt sich für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Komplettresektion durchgeführt wurde, kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95% KI]: 1,03 [0,43; 2,46]; $p=0,9489$). Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Teilresektion oder Biopsie durchgeführt wurde, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von (HR [95%-KI]: 0,30 [0,13; 0,69]; $p=0,0029$).

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Komplettresektion durchgeführt wurde, lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

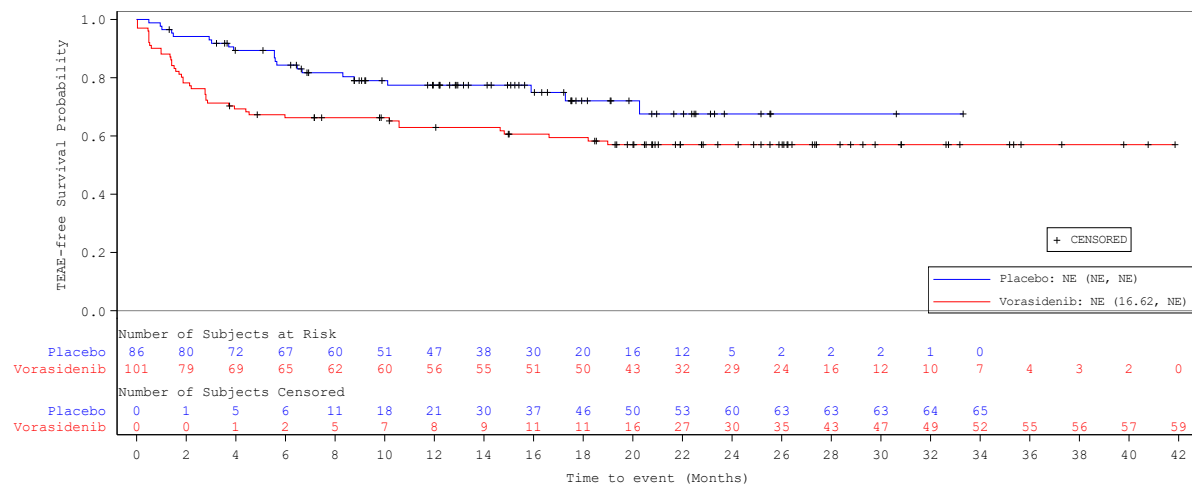


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse für Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

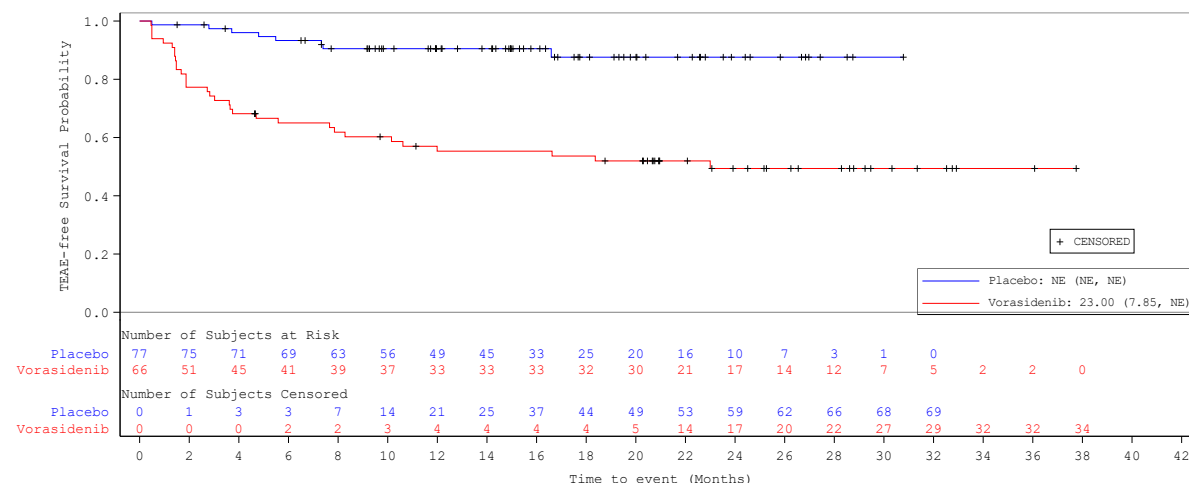


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse für Alaninaminotransferase erhöht (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

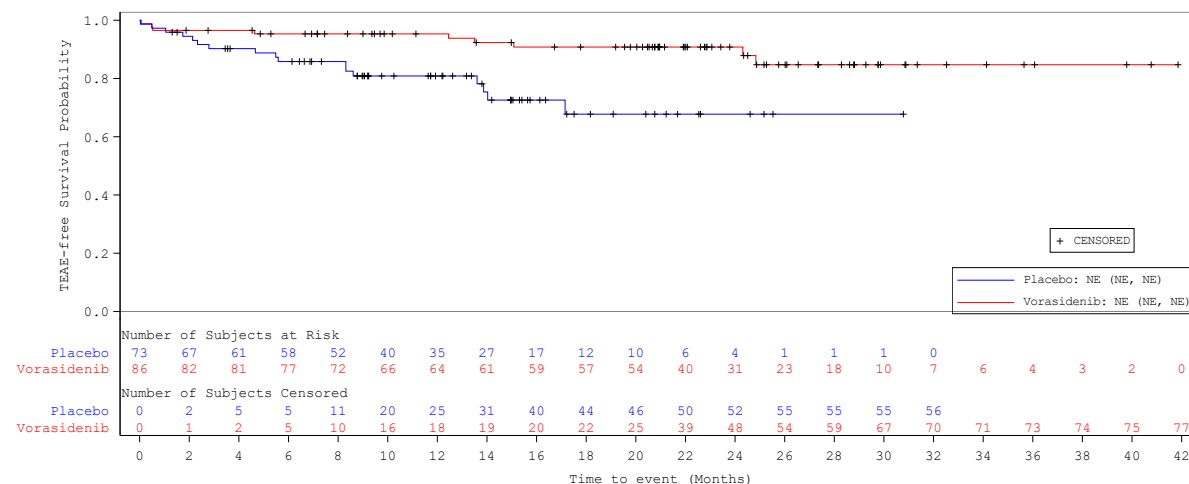


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für unerwünschte Ereignisse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Art der letzten Operation (Teilresektion oder Biopsie) (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% oder die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Subgruppenfaktor Ausprägung	Vorasisidenib		Placebo		Vorasisidenib versus Placebo HR [95%-KI]; p-Wert ^b
	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	n/N (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^a	
Untersuchungen (SOC)					
Alter, p-Wert=0,0188					
<40 Jahre	4/75 (5,3)	N.B. [N.B.; N.B.]	5/88 (5,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	0,75 [0,20; 2,86] 0,6773
≥40 Jahre	19/92 (20,7)	N.B. [N.B.; N.B.]	1/75 (1,3)	N.B. [24,18; N.B.]	14,83 [1,98; 111,13] 0,0005
a: Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test					
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 06.09.2023					

Für den Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich des Alters für die SOC Untersuchungen vor.

Für die die SOC Untersuchungen zeigte sich für Patientinnen und Patienten <40 Jahre ein nicht statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,75 [0,20; 2,86]; p=0,6773). Bei Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 14,83 [1,98; 111,13]; p=0,0005). Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten <40 Jahre und da der Effekt für die Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre in dieselbe Richtung zeigt wie der Effekt für die Hauptanalyse, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

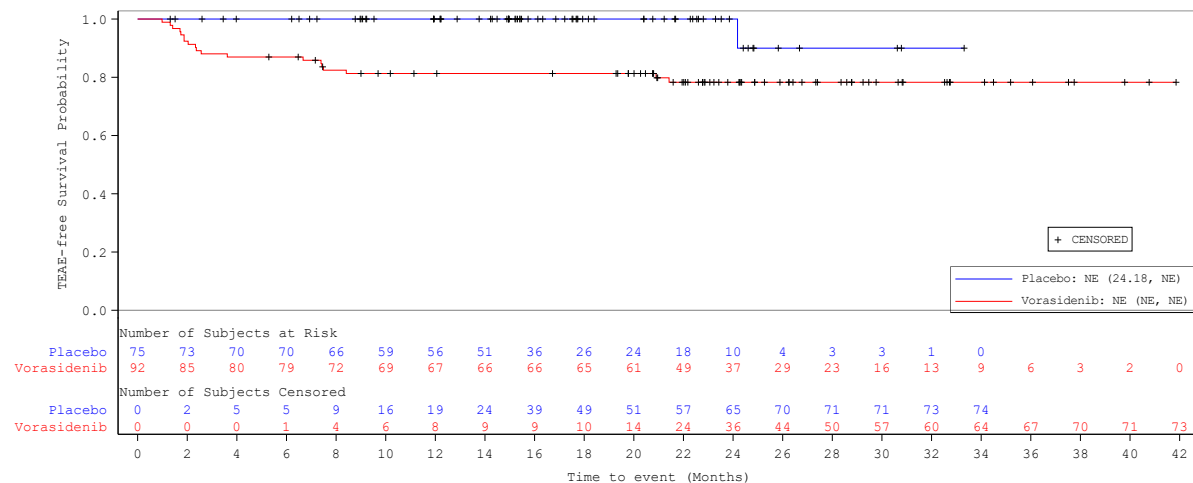


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Untersuchung (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Subgruppe Alter (≥ 40 Jahre) (SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

INDIGO

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.

- Studienbericht [3]
- Studienregistereinträge [91, 97-99]
- Publikation [7]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Studie INDIGO ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Nach Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich somit bei dieser Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich von Vorasidenib mit dem Studienkomparator Placebo, was im vorliegenden Anwendungsgebiet der vom G-BA festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“ entspricht“. Durch das doppelt verblindete Studiendesign waren Patientinnen und Patienten sowie behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird daher auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, epileptische Anfälle, Tumorzellen, Tumorzellwachstumsrate, Tumorzellansprechen, Zeit bis zur nächsten Intervention, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Krankheitssymptomatik (PGI), neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Test), FACT-Br und UE ebenso als niedrig bewertet. Für den Endpunkt Zeit bis zur malignen Transformation wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf dem FAS gemäß ITT-Prinzip ausgewertet. Eine Ausnahme bildet der Endpunkt Zeit bis zur malignen Transformation, welcher nur Patientinnen und Patienten einschloss, bei denen eine Operation oder Biopsie durchgeführt wurde. Das FAS umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, unabhängig davon, welche Behandlung die Patientinnen und Patienten tatsächlich erhielten. Die Analyse der UE basiert auf dem SAS. Das SAS umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Personen, die ursprünglich dem Placebo-Arm zugeordnet waren und vor dem Cross-over mindestens eine Dosis Vorasidenib erhielten, werden dem Vorasidenib-Arm zugeordnet.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Vorasidenib im direkten Vergleich zu Placebo anhand der präsentierten Studie INDIGO somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft. Für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse lässt dies die Ableitung von Hinweisen zu, im Falle von Endpunkten mit hohem Verzerrungspotenzial werden Anhaltspunkte abgeleitet [40].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib wird die Zulassungsstudie INDIGO herangezogen. Die Studie INDIGO ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Sie dient zur Bestimmung der Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Vorasidenib gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit Gliom WHO-Grad 2 mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. Bei den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet entspricht eine Behandlung mit Placebo einer Watch-and-Wait-Strategie. Die Studienpopulation der Studie INDIGO bildet das vorliegende Anwendungsgebiet adäquat ab und die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Vorasidenib entspricht der Komparator der vom G-BA festgelegten zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse sowie die Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens entsprechend dem Vorgehen in den Allgemeinen Methoden

des Instituts für IQWiG befinden sich in Tabelle 4-91. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem aktuellen bewertungsrelevanten Datenschnitt zum 07.03.2023 für alle Mortalitäts-, Morbiditäts- sowie Lebensqualitätsendpunkte sowie zum 06.09.2023 für die Sicherheitsendpunkte. Die Ergebnisse des vorherigen älteren Datenschnitts (primärer Datenschnitt zum 06.09.2022) sind konsistent mit den Ergebnissen des neuen Datenschnitts und bestätigen damit die Robustheit der beobachteten Effekte.

Tabelle 4-91: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vorasidenib gegenüber Placebo auf Endpunktebene (FAS, Datenschnitt: 07.03.2023; SAS, Datenschnitt: 06.09.2023)

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

Endpunkt	Patientinnen/Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer ^b : Vorasicidenib versus Placebo [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median in Monaten [95%-KI] ^a			
	Vorasicidenib	Placebo		
Tumorwachstum				
Tumolvolumen in % (gesamte Beobachtungszeit)	163/168 LS-MW (SE) -1,0 (3,11)	159/163 LS-MW (SE) 46,5 (3,69)	ΔLS-MW -47,5 [-56,16; -38,90] <0,0001 Hedges' g -0,8 [-1,35; -0,25] 0,0045	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Tumorstadiums- rate (BIRC)	167/168 (99,4) Mittlere prozentuale Änderung pro 6 Monate [95%-KI] -1,3 [-3,2; 0,7]	161/163 (98,8) Mittlere prozentuale Änderung pro 6 Monate [95%-KI] 14,4 [12,0; 16,8]	Differenz der Wachstumsrate 15,9% [12,6; 19,3] <0,001	
Tumoransprechen				
Objektives Ansprechen (BIRC)	20/168 (11,9)	4/163 (2,5)	RR: 4,88 [1,70; 14,03] 0,0009	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dauer des objektiven Ansprechens (BIRC)	20/168 (11,9) N.B. [11,07; N.B.]	4/163 (2,5) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: N.B. [N.B.; N.B.] 0,3008	
Dauer der Tumorkontrolle (BIRC)	156/168 (92,9) N.B. [24,9; N.B.]	148/163 (90,8) 11,0 [8,4; 12,0]	HR: 0,31 [0,21; 0,45] <0,0001	
Zeit bis zur nächsten Intervention				
Zeit bis zur nächsten Intervention	28/168 (16,7) N.B. [N.B.; N.B.]	78/163 (47,9) 20,11 [17,54; 27,10]	HR: 0,25 [0,16; 0,40] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur malignen Transformation				
Zeit bis zur malignen Transformation	Eine maligne Transformation trat bis zum Datenschnitt vom 07.03.2023 bei 8 Personen auf (6 Personen im Vorasicidenib-Arm, 2 Personen im Placebo-Arm).			Kein Zusatznutzen
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte				
EQ-5D VAS	39/168 (23,2) N.B. [N.B.; N.B.]	31/163 (19,0) N.B. [N.B.; N.B.]	HR: 1,17 [0,73; 1,89] 0,5123	Kein Zusatznutzen

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

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

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

In der Studie INDIGO trat bis zum Datenschnitt vom 07.03.2023 nur ein einziger Todesfall auf (Vorasicidenib-Arm). Ein HR ist somit nicht berechenbar.

Bei Patientinnen und Patienten mit diffusen IDH-mutierten Gliomen WHO-Grad 2 liegt das mittlere Überleben bei ca. zehn Jahren [2]. Aufgrund dieser vergleichsweise hohen Lebenserwartung war nicht damit zu rechnen, dass sich in der geplanten Laufzeit der Studie INDIGO ein Effekt für das Gesamtüberleben zeigt.

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

Mortalität/Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung oder Tod aus jeglicher Ursache. Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie INDIGO durch ein BIRC beurteilt. Die Beurteilung des BIRC basiert auf modifizierten radiologischen RANO-LGG-Kriterien. Darüber hinaus wurde das progressionsfreie Überleben durch das ärztliche Prüfpersonal nach modifiziertem RANO-LGG-Kriterien beurteilt. Hier flossen in die Bewertung neben dem radiologischen Befund auch Informationen zum klinisch-neurologischen Status der Patientinnen und Patienten sowie zum Kortikosteroidverbrauch mit ein [3]. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird das progressionsfreie Überleben nach Bewertung des BIRC herangezogen.

Die Erhebung entspricht den Vorgaben der Deutschen Leitlinie und ist somit als adäquat für den Deutschen Versorgungsalltag zu betrachten. Diffuse IDH-mutierte Gliome WHO-Grad 2 zeigen Überlebenszeiten von ca. zehn Jahren [2]. Bei onkologischen Erkrankungen mit einer so hohen Lebenserwartung kann es problematisch sein, im Rahmen von klinischen Studien den Einfluss einer einzelnen Intervention auf das Gesamtüberleben zu bestimmen. Die Besonderheit der langen Überlebenszeiten in dieser onkologischen Indikation kann durch die Verwendung des progressionsfreien Überlebens als Studienendpunkt adressiert werden. Durch die darüber hinaus bestehende Korrelation zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben (gezeigt in den Studien EORTC 26951 und RTOG 9402 für Oligodendrogliome [4, 5]) stellt das progressionsfreie Überleben eine adäquate Alternative zum Gesamtüberleben und damit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für das progressionsfreie Überleben gemäß BIRC war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie INDIGO statistisch signifikant zugunsten von Vorasidenib gegenüber Placebo (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,49]; $p < 0,0001$). Dies entspricht einer Risikoreduktion für das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 65% unter Vorasidenib. Diese Ergebnisse sind konsistent mit dem früheren, primären Datenschnitt der Studie vom 06.09.2022, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten unterstrichen wird. Auch das progressionsfreie Überleben gemäß ärztlichem Prüfpersonal bestätigt den statistisch signifikanten Vorteil von Vorasidenib in der Hauptanalyse. Durch die Therapie mit Vorasidenib wird das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert. Das Risiko für einen Progress wird durch Vorasidenib um mehr als die Hälfte reduziert und die Zeit bis zum Progress deutlich hinausgezögert.

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

Morbidität

Epileptische Anfälle

Die Häufigkeit und die Schwere von epileptischen Anfällen wurden in der Studie INDIGO über tägliche Einträge in ein Anfallstagebuch erfasst. In der Studie INDIGO durften Patientinnen und Patienten bei Einschluss keine unkontrollierten Anfälle aufweisen. Unkontrollierte Anfälle sind per Definition: epileptische Anfälle, die die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigen und drei erfolglose Behandlungen mit Antiepileptika einschließlich mindestens eines Kombinationspräparates aufweisen. Das heißt, falls bei Patientinnen und Patienten eine Anfallssymptomatik bestand, musste diese medikamentös kontrollierbar gewesen sein. Zur Analyse des Endpunkts wurden die Raten der Anfälle in den Behandlungsgruppen verglichen.

Epileptische Anfälle stellen die häufigste Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit WHO-Grad 2 Gliomen dar [2, 6-9]. Die Belastung durch epileptische Anfälle ist ein wesentlicher Faktor für die Patientinnen und Patienten, der die Lebensqualität mit am stärksten negativ beeinflusst [10, 11]. Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen können in ihrem beruflichen und privaten Alltag stark eingeschränkt sein. Im Hinblick auf ihre Mobilität werden Betroffene aufgrund fehlender Kraftfahreignung vor Herausforderungen gestellt. Bedingt durch ein erhöhtes Verletzungsrisiko kann darüber hinaus die Ausübung bestimmter Berufe erschwert sein. Des Weiteren verzichten Patientinnen und Patienten vielfach auf verschiedene Freizeitaktivitäten, unter anderem aufgrund eines erhöhten Ertrinkungsrisikos [12].

In der Studie INDIGO traten unter Placebo mehr als dreimal so viele epileptische Anfälle auf als unter Vorasidenib. Im Vorasidenib-Arm wurden von 53 Personen insgesamt 1.541 epileptische Anfälle, im Placebo-Arm wurden von 55 Personen dagegen insgesamt 5.124 epileptische Anfälle berichtet. Die Rate an epileptischen Anfällen lag für Vorasidenib mit 4,4 pro Personenjahr erheblich niedriger als für Placebo mit 12,5 pro Personenjahr. Der Vorteil für Vorasidenib gegenüber Placebo hinsichtlich der Rate an epileptischen Anfällen pro Personenjahr war statistisch signifikant (Rate Ratio [95%-KI]: 0,35 [0,12; 0,99]; $p=0,0472$). Dabei zeigten Patientinnen und Patienten, welche mit Vorasidenib behandelt wurden, eine um 65% niedrigere Rate an epileptischen Anfällen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten unter Placebo.

Dieser erhebliche Vorteil zugunsten von Vorasidenib konnte durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt werden, in der nur Patientinnen und Patienten betrachtet wurden, welche überhaupt von epileptischen Anfällen betroffen waren (Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode). Für die Rate der epileptischen Anfälle zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vorasidenib gegenüber Placebo (Rate Ratio [95%-KI] 0,36 [0,14; 0,89]; $p=0,0263$). Die Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr ist für Patientinnen und Patienten der Sensitivitätsanalyse unter Vorasidenib somit um 64% niedriger als im Placebo-Arm.

Der beträchtliche Vorteil von Vorasidenib ist besonders hervorzuheben, da der signifikante Effekt auf die Anfallssymptomatik trotz der uneingeschränkten Anpassung der spezifischen antiepileptischen Medikation zu beobachten war.

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

Tumorstadium (Tumorstadium, Tumorstadiumsrate)

Zur Beurteilung des Tumorstadiums wurde das Tumorstadium und die Tumorstadiumsrate betrachtet. Als Hauptanalyse für die Veränderung des **Tumorstadiums** wurde im vorliegenden Dossier die prozentuale Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert herangezogen. Die **Tumorstadiumsrate** wurde in der Studie INDIGO als die prozentuale Veränderung des Tumorstadiums alle sechs Monate während der Behandlung operationalisiert.

Die Tumorstadiumsrate ist ein etablierter klinischer Endpunkt für den klinischen Nutzen bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Gliomen. Veränderungen im Tumorstadium können mithilfe der Tumorstadiumsrate frühzeitig erfasst werden. In einzelnen Studien stellte sich die Tumorstadiumsrate als ein statistisch signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Gliomen dar [13]. Zusätzlich konnte für die Tumorstadiumsrate eine signifikante Assoziation mit der Zeit bis zur nächsten Intervention festgestellt werden [13].

Eine Verringerung oder Stabilisierung des Tumorstadiums bzw. eine Verlangsamung des Tumorstadiums hat daher für die Patientinnen und Patienten unmittelbare Vorteile: Zum einen wird das Auftreten belastender Symptome hinausgezögert, zum anderen wird die Behandlung mit aggressiven Therapien verzögert. In einer anderen Indikation wurde der Endpunkt Veränderung des Tumorstadiums in der Vergangenheit vom G-BA bereits als patientenrelevant erachtet [14].

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

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

Vorasidenib sowie zur Tumorwachstumsrate vor und nach Behandlungsbeginn mit Vorasidenib oder Placebo bestätigen diesen deutlichen Vorteil einer Behandlung mit Vorasidenib gegenüber Placebo.

Die Daten der Studie INDIGO verdeutlichen zudem den Einfluss des Tumorzusatznutzen auf patientenrelevante Symptome. Anhand der Daten der Studie INDIGO wurde eine **Korrelationsanalyse** durchgeführt, welche eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Größe des Tumors und der Häufigkeit von epileptischen Anfällen zeigt. Diese Korrelation unterstreicht sowohl den Vorteil für den Endpunkt epileptische Anfälle als auch die direkte Patientenrelevanz des Endpunkts Tumorzusatznutzen. Eine Zunahme der Größe des Tumors ist für die Patientinnen und Patienten durch eine Zunahme von epileptischen Anfällen direkt spürbar.

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

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

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf dem objektiven Ansprechen, der Dauer des objektiven Ansprechens sowie der Sensitivitätsanalyse Dauer der Tumorkontrolle. Das Tumoransprechen wurde in der Studie INDIGO nach modifizierten RANO-LGG-Kriterien durch ein BIRC bewertet. Das objektive Ansprechen ist definiert über ein komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen (Minor Response) als bestes Gesamtansprechen. Die Dauer des objektiven Ansprechens ist bei Patientinnen und Patienten mit objektivem Ansprechen definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen (komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen) bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache. Die Dauer der Tumorkontrolle ist bei Patientinnen und Patienten mit komplettem, partiellem oder geringfügigem Ansprechen sowie Patientinnen und Patienten mit stabiler Erkrankung definiert als die Zeit vom ersten kompletten, partiellen, geringfügigen Ansprechen oder stabiler Erkrankung bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache.

Von unheilbaren primären Hirntumoren betroffene Personen leben mit der ständigen Angst vor einem Rezidiv [15]. Für die betroffenen Patientinnen und Patienten hat ein Ansprechen auf die Therapie eine wichtige psychologische Komponente. Eine Stabilisierung oder Abnahme der Tumormasse kann mit einer Linderung von Symptomen einhergehen. Eine bestehende Symptomatik kann sich durch das Ansprechen auf die Therapie verbessern oder stabilisieren, oder eine Verschlechterung der Symptomatik kann hinausgezögert werden. Zusätzlich nimmt ein erfolgreiches Ansprechen den Patientinnen und Patienten die Sorge vor einem Rezidiv.

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

Die Tumoransprechrate für Vorasidenib erscheint auf den ersten Blick mit 11,9% niedrig. Dies ist damit zu begründen, dass in der Operationalisierung des objektiven Ansprechens eine stabile

Erkrankung nicht berücksichtigt wurde. Der Wirkmechanismus von Vorasidenib zielt jedoch unter anderem auf eine Hemmung des Tumorwachstums und einer Stabilisierung der Erkrankung ab. In der Sensitivitätsanalyse zur Dauer der Tumorkontrolle (Disease Control Status) wird eine stabile Erkrankung berücksichtigt. Die **Dauer der Tumorkontrolle** betrug im Median 11,0 Monate unter Placebo, für Vorasidenib war der Median zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung hingegen noch nicht berechenbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Vorasidenib (HR [95%-KI]: 0,31 [0,21; 0,45]; $p < 0,0001$). Die positiven Ergebnisse der Tumorkontrolle verdeutlichen den Vorteil von Vorasidenib hinsichtlich des Tumoransprechens.

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

Zeit bis zur nächsten Intervention

Die Zeit bis zur nächsten Intervention war operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Beginn der ersten folgenden Antitumorthherapie (einschließlich Vorasidenib bei Patientinnen und Patienten mit Cross-over) oder Tod aus jeglicher Ursache. Durch das Protokoll der Studie INDIGO erfolgte keine Einschränkung der Folgetherapien. Jederzeit konnten Patientinnen und Patienten, die laut ärztlichem Prüfpersonal eine Folgetherapie benötigten, jegliche Therapie wie z. B. Chemotherapie, Radiotherapie oder Operation erhalten.

Zur Behandlung diffuser IDH-mutierter Gliome WHO-Grad 2 stehen neben der Möglichkeit einer Watch-and-Wait-Strategie nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Falls ein Patient dafür geeignet ist, kommen im Wesentlichen eine Strahlentherapie allein oder gefolgt von einer zytotoxischen (teils intravenösen) Chemotherapie in Frage. Mögliche therapiebedingte Nebenwirkungen können Patientinnen und Patienten stark belasten und in ihrem beruflichen und privaten Alltag beeinträchtigen [16, 17]. So kann eine Radiochemotherapie zudem negative Langzeitfolgen für die neurokognitive Funktion der Betroffenen haben und die maligne Transformation des Tumors begünstigen [18, 19]. Therapiebedingte Langzeiteffekte sind in Anbetracht der hohen Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes besonders kritisch zu betrachten. Auch der G-BA sieht in einer Verzögerung einer Behandlung mit einer zytotoxischen (meist intravenösen) Chemotherapie in onkologischen Indikationen grundsätzlich eine Patientenrelevanz [20-22]. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Therapieoptionen mit ihren jeweiligen Limitationen besteht ein hoher Bedarf an neuartigen Therapien, die eine Behandlung mit aggressiveren Therapien möglichst lange hinauszögern können.

In der Studie INDIGO haben insgesamt 28 Patientinnen und Patienten (16,7%) im Vorasidenib-Arm eine nachfolgende Antitumorthherapie begonnen. Im Placebo-Arm war dies mit 47,9% bei deutlich mehr Patienten und Patientinnen der Fall (78 Patientinnen und Patienten). Für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention zeigte sich entsprechend ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Vorasidenib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 0,25 [0,16; 0,40]; $p < 0,0001$). In der Studie INDIGO verringerte sich damit die Wahrscheinlichkeit eine weitere Intervention zu erhalten unter Vorasidenib um 75%. Die

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

In der Studie INDIGO war Cross-over von Placebo auf Vorasidenib nach einem zentral bestätigten Progress erlaubt. Da in der Hauptanalyse auch der Wechsel auf Vorasidenib als Folgetherapie einfluss, wurde für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention eine ergänzende Analyse durchgeführt, unter der Annahme, dass die Option für ein Cross-over zu Vorasidenib nicht möglich war, um eine potenzielle Verzerrung der Hauptanalyse zu adressieren. Auch in dieser Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Vorasidenib gegenüber Placebo für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention, was das positive Ergebnis für Vorasidenib in der Hauptanalyse bestätigt.

Zusätzlich zeigt sich der Stellenwert von Vorasidenib als neue Therapie bei Patientinnen und Patienten mit IDH-mutiertem Gliom WHO-Grad 2 dadurch, dass bis Januar 2024 insgesamt 153 Patientinnen und Patienten von Placebo zu Vorasidenib gewechselt sind, einschließlich 83 Patientinnen und Patienten, die nach der Entblindung der Studie zu Vorasidenib gewechselt sind [23]. Dies verdeutlicht den Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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

Zeit bis zur malignen Transformation

Die Zeit bis zur malignen Transformation war operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum histopathologischen Nachweis einer malignen Transformation nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals.

Unter einer malignen Transformation versteht man bei Gliomen vom WHO-Grad 2 das Fortschreiten zu einem Tumor des WHO-Grades 3 oder 4. Die maligne Transformation führt zu einer intensiveren Behandlung, erhöhter Morbidität und vorzeitigem Tod [24, 25].

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

In der Studie INDIGO zeigte sich im Vorasidenib-Arm bei 39 Patientinnen und Patienten (23,2%) eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte, während 31 Patientinnen und Patienten (19,0%) im Placebo-Arm eine ähnliche Verschlechterung erlebten. Die Zeit bis zur Verschlechterung konnte in beiden Armen nicht statistisch differenziert werden (HR [95%-KI]: 1,17 [0,73; 1,89]; $p=0,5123$). Im Vergleich mit Placebo zeigt sich keine Beeinträchtigung des Gesundheitszustands durch Vorasidenib.

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

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

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie INDIGO mittels PGI erhoben.

Die PGI stellen standardisierte, indikationsübergreifende Erhebungsinstrumente dar, die in verschiedenen Indikationen validiert wurden [26-28]. Durch die PGI-Messinstrumente können die von Patientinnen und Patienten direkt wahrgenommenen Veränderungen des Gesundheitszustands (PGI-C), die Symptomschwere (PGI-S) sowie die Häufigkeit von Symptomen (PGI-F) erfasst und beurteilt werden.

Die **PGI-C** erfasst die wahrgenommene Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands auf einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel schlechter“ bis „sehr viel besser“).

Die **PGI-F** erfasst die wahrgenommene Häufigkeit der epileptischen Anfälle auf einer 4-Punkte-Skala (von „keine“ bis „sehr häufig“).

Die **PGI-S** erfasst die wahrgenommene Schwere der Symptome (Gliom-Symptome, neurokognitive Funktion und Krampfanfälle). Die Bewertung der Patientinnen und Patienten erfolgt dabei jeweils auf einer 4-Punkte-Skala von "keine" bis "schwer".

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

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

Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests)

Die neurokognitive Funktion der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie INDIGO anhand von fünf Tests aus der Cogstate-Testbatterie untersucht, die das verbale Lernen (International Shopping List Test), die psychomotorische Funktion (Detection Test), das

Arbeitsgedächtnis (One Back Test), die Reaktionszeit (Identification Test) sowie die exekutive Funktion (Groton Maze Learning Test) messen.

Bei der Cogstate Battery handelt es sich um eine standardisierte und validierte Testbatterie, die von den Studienteilnehmenden computergestützt absolviert wird. Kognitive Beeinträchtigungen gehören zu den typischen, mit einer Gliom-Erkrankung einhergehenden Symptomen. Einbußen in der kognitiven Leistungsfähigkeit erschweren den Patientinnen und Patienten die Bewältigung des Alltags und können zur Verringerung des Selbstwertgefühls führen. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Br)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie INDIGO anhand des Fragebogens FACT-Br erhoben, der die patienten-berichtete Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit primärem Hirntumor ermittelt. Die Items des FACT-Br werden in folgende Subskalen zusammengefasst: körperliches Wohlbefinden (PWB); soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB); emotionales Wohlbefinden (EWB); funktionelles Wohlbefinden (FWB); spezifische Aspekte für primäre Hirntumore (FACT-BrS). Im vorliegenden Dossier werden die folgenden zusammengefassten Scores dargestellt:

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

Die Verbesserung bzw. die Erhaltung der Lebensqualität stellt für Patientinnen und Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung ein wesentliches Grundanliegen der Therapie dar [29]. Somit haben Patientinnen und Patienten in einer nicht-kurativen Therapiesituation wie sie im vorliegenden Anwendungsgebiet gegeben ist, bereits einen patientenrelevanten Nutzen, wenn keine Verschlechterung ihrer Lebensqualität eintritt. Patientinnen und Patienten mit einem IDH-mutierten Astrozytom oder Oligodendrogliom erkranken häufig im erwerbsfähigen mittleren Lebensalter und die verbleibende Lebenserwartung ist hoch [2, 30-32]. Zum Zeitpunkt der Diagnose steht für viele Betroffene die Lebensqualität gegenüber einer Verlängerung des Überlebens im Vordergrund [33]. Der Erhalt der Lebensqualität ist für Patientinnen und Patienten bei der Therapieentscheidung somit von besonderer Bedeutung.

In der Studie INDIGO zeigte sich eine Verschlechterung des **FACT-Br (total)** um mindestens 30 Punkte gegenüber Baseline bei 19 Patientinnen und Patienten (11,3%) im Vorasidenib-Arm und bei 20 Patientinnen und Patienten (12,3%) im Placebo-Arm. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung konnte in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant differenziert werden.

Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte im **FACT-G** wurde im Vorasidenib-Arm bei 30 Patienten (17,9%) im Vergleich zu 29 Patientinnen und Patienten (17,8%) im Placebo-Arm beobachtet. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Für die **FACT-BrS**, die spezifische Aspekte für primäre Hirntumore berücksichtigt, zeigte sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte im Vorasidenib-Arm bei 14 Patienten (8,3%) um im Placebo-Arm bei 21 Patientinnen und Patienten (12,9%). Auch in diesem Fall konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Über alle Skalen hinweg zeigt sich jedoch ein numerischer Vorteil für die Patienten und Patientinnen unter Vorasidenib-Behandlung gegenüber denen unter Placebo-Behandlung.

Für den Endpunkt epileptische Anfälle wurde in der Studie INDIGO ein beträchtlicher Vorteil für Vorasidenib gezeigt. Durch eine ergänzende Analyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität soll dargestellt werden, dass sich dieser Vorteil zusätzlich in einer Verbesserung der Lebensqualität widerspiegelt. Bei Personen mit mindestens 1 epileptischen Anfall zu Baseline oder während der On-treatment-Periode (entsprechend der Population bereits zuvor für epileptische Anfälle dargestellten Sensitivitätsanalyse) liegt für die FACT-BrS, die spezifische Aspekte für primäre Hirntumore berücksichtigt, ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Vorasidenib gegenüber Placebo (HR [95%-KI] 0,33 [0,11; 0,96]; $p=0,0332$) vor. Dieser statistisch signifikante Vorteil für Vorasidenib in der FACT-BrS hinsichtlich spezifischer Aspekte für primäre Hirntumore bestätigt, dass die niedrigere Rate der epileptischen Anfälle unter Vorasidenib auch eine deutlich spürbare Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen bewirkt.

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

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

Sicherheit

In der Studie INDIGO wurden die Anteile an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines UE analysiert. Die Betrachtung des Zusatznutzens von Vorasidenib beruht auf Auswertungen, bei denen auch Ereignisse eingeschlossen sind, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein könnten. Die Sicherheitsendpunkte gelten daher – analog zum Vorgehen des IQWiG – als Mischung aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen. Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den

UE ist zu berücksichtigen, dass in der Studie INDIGO eine aktive und wirksame Substanz gegen Placebo verglichen wurde.

Die UE einer Therapie können die Patientinnen und Patienten sowohl physisch als auch psychisch stark belasten und zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Daher stellt eine Verringerung von Nebenwirkungen auch gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV [34] eine patientenrelevante Zielgröße dar.

Vorasidenib weist eine gute Verträglichkeit auf und so zeigten sich für die Gesamtrate der UE, der SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und der Therapieabbrüche aufgrund eines UE in der Studie INDIGO keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Beachtenswert ist die geringe Abbruchrate von 4,8% unter Vorasidenib, die sich nur geringfügig von der Abbruchrate unter Placebo mit 1,2% unterscheidet. Insgesamt waren die UE in der Studie INDIGO überwiegend von niedrigem Grad und durch Dosisanpassungen oder durch supportive Therapien gut kontrollierbar.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Vorasidenib ergaben sich hinsichtlich der Gesamtrate zu den UE von besonderem Interesse (HR [95%-KI]: 4,65 [2,06; 10,49]; $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis beruht auf erhöhten Laborwerten bei den Leber-Transaminasen, was sich auch in den entsprechenden SOC und PT widerspiegelt. Veränderte Leberwerte kommen generell häufig vor. Die Veränderung nur eines Wertes ist dabei wenig aussagekräftig; sind hingegen mehrere Werte verändert, kann dies auf einen Leberschaden hindeuten. Veränderte Leberwerte sind für die Patientinnen und Patienten in der Regel nicht unmittelbar spürbar [35]. In Bezug auf Blutgerinnungsstörungen, die ein typisches Symptom für Leberschäden sein können [35], zeigten sich in der Studie INDIGO keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch wurden keine negativen Auswirkungen auf den Gesundheitszustand oder die Lebensqualität unter Vorasidenib gegenüber Placebo beobachtet. Auf die Abbruchraten wirkt sich dies ebenfalls nicht statistisch signifikant aus. Somit ist davon auszugehen, dass die beobachteten Ergebnisse bei Laborparametern nicht als patientenrelevant zu werten sind. Die in der Studie INDIGO aufgetretenen erhöhten Leberwerte waren vorübergehend und konnten mit supportiver Therapie, Dosisanpassungen oder Abbruch der Therapie kontrolliert werden. Permanente Leberschäden traten nicht auf. Es wird daher für die UE von besonderem Interesse kein geringerer Nutzen für Vorasidenib abgeleitet.

Vorasidenib weist insgesamt ein gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Auftretende UE sind in der Praxis gut handhabbar. Zur Risikominimierung wurde in die Fachinformation der Hinweis auf eine regelmäßige Überwachung der Leberwerte aufgenommen sowie eine Empfehlung für entsprechende Dosismodifikationen bei erhöhten Leberwerten [36].

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studie INDIGO ist eine randomisierte, multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Vorasidenib gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie, operationalisiert als Placebo-Behandlung, bei Patientinnen und Patienten mit Gliom WHO-Grad 2 mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, untersucht. Mit der Studie INDIGO liegen Ergebnisse von Vorasidenib vor, die im Hinblick auf die Studienqualität und Validität der Endpunkte eine hohe Validität und Aussagekraft besitzen.

Bei diffusen Gliomen WHO-Grad 2 handelt es sich um eine langsam progrediente, jedoch in der Regel tödlich verlaufende Erkrankung, welche nur palliativ behandelt werden kann. Mit Vorasidenib steht erstmals seit mehr als zwei Jahrzehnten ein neuer Wirkstoff in der Indikation der IDH-mutierten diffusen Gliome vom erwachsenen Typ 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 einer IDH-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen, eine hoch-wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption dar. Im primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens zeigte Vorasidenib eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie, wobei das Risiko für einen Progress um 65% reduziert wurde, was eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung bedeutet. Dies entspricht einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Bei Patientinnen und Patienten mit Gliom stellt die Belastung durch epileptische Anfälle ein schwerwiegendes Symptom dar, das die Lebensqualität stark beeinträchtigt. Vorasidenib zeigte deutliche Vorteile in Bezug auf den patientenberichteten Morbiditätsendpunkt, die epileptischen Anfälle. Obwohl die Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO eine jederzeit anpassbare Therapie mit Antiepileptika erhielten, trat im Placebo-Arm über den gesamten Behandlungszeitraum mehr als dreimal so viele epileptische Anfälle auf als unter Vorasidenib (1.541 vs. 5.124). Die Rate der epileptischen Anfälle zeigte zudem einen statistisch signifikanten Vorteil für Vorasidenib in der Gesamtpopulation. Die Symptomlast aller Patientinnen und Patienten wird durch eine Behandlung mit Vorasidenib hinsichtlich epileptischer Anfälle beträchtlich reduziert. In einer ergänzenden Analyse für die konkret von Anfällen betroffenen Patientinnen und Patienten zeigte sich der vorteilhafte Effekt von Vorasidenib auf die epileptischen Anfälle noch deutlicher. In dieser Patientengruppe konnte die Studie INDIGO zusätzlich eine deutlich spürbare und statistisch signifikante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität zeigen.

Weiterhin werden diese positiven Ergebnisse durch die Vorteile beim Tumolvolumen, der Tumorstadiumsrate und dem Tumorstadium sprechen unterstützt. Die Ergebnisse der Studie INDIGO belegen, dass die Behandlung mit Vorasidenib zu einer Stabilisierung bzw. Reduktion des Tumorstadiums im Vergleich zu einer Zunahme des Tumorstadiums im Placebo-Arm führt und somit durch Vorasidenib eine Verbesserung der Krankheitskontrolle erreicht wird. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Tumorstadium und der Häufigkeit von epileptischen Anfällen unterstreicht sowohl die Ergebnisse der Analysen der epileptischen Anfälle als auch die direkte Patientenrelevanz des Endpunkts Tumorstadium.

Des Weiteren verringerte eine Behandlung mit Vorasidenib in der Studie INDIGO die Wahrscheinlichkeit, eine weitere Intervention zu erhalten, gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie um 75%. Zwei Jahren nach Randomisierung war für 80,3% der Patientinnen und Patienten aus dem Vorasidenib-Arm noch keine Folgetherapie erforderlich [3].

Mit Vorasidenib bleibt die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhalten, sowie deren Fähigkeit Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen, da das Tumorstadium kontrolliert, der Progress und etwaige beeinträchtigende Folgetherapien hinausgezögert werden. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Lebenserwartung im vorliegenden Anwendungsgebiet von großer Bedeutung. Bei Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen wird unter Vorasidenib eine deutlich spürbare und statistisch signifikante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität durch die niedrigere Rate der epileptischen Anfälle erzielt.

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

Vorasidenib deckt damit den hohen therapeutischen Bedarf für das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers. Als einzige, zugelassene spezifisch gegen mutierte IDH-1- und IDH-2-Enzyme gerichtete Therapie im Anwendungsgebiet bietet Vorasidenib eine gut verträgliche und hoch-wirksame Alternative zu einer Watch-and-Wait-Strategie und die Möglichkeit, das Fortschreiten der Erkrankung und die Behandlung mit einer aggressiven Radiochemotherapie hinauszuzögern. In den USA ist Vorasidenib seit dem 06.08.2024 zugelassen [37] und wird in den international anerkannten NCCN-Behandlungsleitlinien bereits als Therapieoption der ersten Wahl für Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Grad 2 Astrozytomen und Oligodendrogliomen bei gutem Allgemeinzustand, unabhängig vom Resektionsausmaß, wenn nach chirurgischer Intervention keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie bevorzugt wird, genannt [38].

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

Nach Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekte resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Vorasidenib (Voranigo®) gegenüber einer Watch-and-Wait-Strategie in der vorliegenden Indikation ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 40 kg mit überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132-Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen.	Beträchtlich
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.09.2025 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Vorinigo - 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]
2. 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]
3. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). Clinical Study Report (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. 2024.
4. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):337-43.
5. Van Den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):344-50.
6. Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 2014;137(Pt 2):449-62.
7. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2023;389(7):589-601.
8. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:12-7.
9. Berntsson SG, Merrell RT, Amirian ES, Armstrong GN, Lachance D, Smits A, et al. Glioma-related seizures in relation to histopathological subtypes: a report from the glioma international case-control study. *J Neurol*. 2018;265(6):1432-42.
10. Aaronson NK, Taphoorn MJ, Heimans JJ, Postma TJ, Gundy CM, Beute GN, et al. Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4430-5.
11. Ruge MI, Ilmberger J, Tonn J-C, Kreth F-W. Health-related quality of life and cognitive functioning in adult patients with supratentorial WHO grade II glioma: status prior to therapy. *Journal of Neuro-Oncology*. 2011;103:129-36.
12. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. Leitlinie erster epileptischer Anfall und Epilepsie für Patientinnen und Patienten im Erwachsenenalter. AWMF Registernr. 030/041. 1. Auflage, Oktober 2024. Verfügbar unter: <https://hirnstiftung.org/wp->

- [content/uploads/2024/11/DHS_Patientenleitlinie_Epilepsie_Stand-November-2024.pdf](#). [Zugriff am: 23.07.2025]
13. Bhatia A, Moreno R, Reiner AS, Nandakumar S, Walch HS, Thomas TM, et al. Tumor volume growth rates and doubling times during active surveillance of IDH-mutant low-grade glioma. *Clin Cancer Res*. 2024;30(1):106-15.
 14. 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) Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
 15. Braun SE, Aslanzadeh FJ, Thacker L, Loughan AR. Examining fear of cancer recurrence in primary brain tumor patients and their caregivers using the Actor-Partner Interdependence Model. *Psycho-Oncology*. 2021;30(7):1120-8.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Jonsson P, Lin AL, Young RJ, DiStefano NM, Hyman DM, Li BT, et al. Genomic Correlates of Disease Progression and Treatment Response in Prospectively Characterized Gliomas. *Clin Cancer Res*. 2019;25(18):5537-47.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
 21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
 22. 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) Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8515/2022-05-19_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-754_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]

23. European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs Day 150 Joint Assessment Report of the responses to the list of questions - Clinical. 2024.
24. Jakola AS, Bouget D, Reinertsen I, Skjulsvik AJ, Sagberg LM, Bø HK, et al. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma. *J Neurooncol.* 2020;146(2):373-80.
25. Jiang H, Zhu Q, Wang X, Li M, Shen S, Yang C, et al. Characterization and clinical implications of different malignant transformation patterns in diffuse low-grade gliomas. *Cancer Sci.* 2023;114(9):3708-18.
26. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. *J Sleep Res.* 2021;30(1):e13141.
27. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol.* 2012;12:30.
28. Lauridsen HH, Hartvigsen J, Manniche C, Korsholm L, Grunnet-Nilsson N. Responsiveness and minimal clinically important difference for pain and disability instruments in low back pain patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006;7:82.
29. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2 – September 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
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. 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.
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. 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.
34. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 04.09.2025]
35. Bundesärztekammer. Patienteninformation: Lebererkrankungen. 2019. Verfügbar unter: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/ old-](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-)

- [files/downloads/pdf-Ordner/Patienteninformationen/lebererkrankungen.pdf](#). [Zugriff am: 03.09.2025]
36. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Vorasidenib: Voranigo® Filmtabletten, Stand: September 2025.
37. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves vorasidenib for Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma 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-oligodendroglioma-susceptible-idh1-or-idh2-mutation?utm_medium=email&utm_source=govdelivery. [Zugriff am: 17.09.2025]
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 1.2025 Central Nervous System Cancers. 2025.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-191 vom 22. Oktober 2024. 2024.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 03.09.2025]
41. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
42. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (Rev. 6). 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 04.09.2025]
43. Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response assessment in neuro-oncology clinical trials. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(21):2439-49.
44. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11.
45. Noll K, King AL, Dirven L, Armstrong TS, Taphoorn MJ, Wefel JS. Neurocognition and health-related quality of life among patients with brain tumors. Hematol Oncol Clin N Am. 2022;36(1):269-82.
46. Brown PD, Jensen AW, Felten SJ, Ballman KV, Schaefer PL, Jaeckle KA, et al. Detrimental Effects of Tumor Progression on Cognitive Function of Patients With High-Grade Glioma. J Clin Oncol. 2006;24(34):5427-33.
47. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders; CHMP/EWP/566/98 Rev. 3. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf. [Zugriff am: 30.09.2025]
48. Avila EK, Chamberlain M, Schiff D, Reijneveld JC, Armstrong TS, Ruda R, et al. Seizure control as a new metric in assessing efficacy of tumor treatment in low-grade glioma trials. Neuro Oncol. 2017;19(1):12-21.

49. Carstam L, Rydén I, Jakola AS. Seizures in patients with IDH-mutated lower grade gliomas. *J Neurooncol.* 2022;160(2):403-11.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-047 vom 28. Juni 2022. 2022.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2023 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Fenfluramin Neues Anwendungsgebiet: Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6396/2023-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Fenfluramin_D-910.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
52. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol.* 2003;53(4):524-8.
53. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-oncology.* 2013;15(5):595-606.
54. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, Kujas M, Guillemin R, Galanaud D, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol.* 2006;60(3):380-3.
55. Brasil Caseiras G, Ciccarelli O, Altmann DR, Benton CE, Tozer DJ, Tofts PS, et al. Low-grade gliomas: six-month tumor growth predicts patient outcome better than admission tumor volume, relative cerebral blood volume, and apparent diffusion coefficient. *Radiology.* 2009;253(2):505-12.
56. Ellingson BM, Kim GHJ, Brown M, Lee J, Salamon N, Steelman L, et al. Volumetric measurements are preferred in the evaluation of mutant IDH inhibition in non-enhancing diffuse gliomas: Evidence from a phase I trial of ivosidenib. *Neuro Oncol.* 2022;24(5):770-8.
57. Kinderkrebsinfo. ZNS-Tumoren: Spätfolgen durch den Tumor. 2020. Verfügbar unter: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/zns_tumoren/pohpatinfohg120070625/nachsorge/spaetfolgen/tumorbedingt/index_ger.html. [Zugriff am: 12.08.2024]
58. Deutsche Hirnstiftung. Hirntumore 2020. Verfügbar unter: <https://hirnstiftung.org/alle-erkrankungen/hirntumore/>. [Zugriff am: 22.09.2025]
59. 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.
60. 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.
61. Malta TM, Sabedot TS, Morosini NS, Datta I, Garofano L, Vallentgoed W, et al. The Epigenetic Evolution of Glioma Is Determined by the IDH1 Mutation Status and Treatment Regimen. *Cancer Res.* 2024;84(5):741-56.
62. 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.

63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Toh CH, Castillo M, Wei KC, Chen PY. MRS as an Aid to Diagnose Malignant Transformation in Low-Grade Gliomas with Increasing Contrast Enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1592-8.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Ramucirumab von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ramucirumab. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-785/2015-05-04_Nutzenbewertung_G-BA_Ramucirumab_ausgetauscht-am-2015-05-18.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
69. 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) Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9440/2023-04-20_AM-RL-XII_Olaparib_D-885_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6223/2022-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-885.pdf. [Zugriff am: 04.09.2025]
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]

73. 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) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9828/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
74. 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) Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9784/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
75. Cogstate Ltd. Cogstate Solutions: Explore Our Digital Cognitive Tests. 2025. Verfügbar unter: <https://www.cogstate.com/digital-cognitive-assessment/>. [Zugriff am: 03.09.2025]
76. Field K, Barnes E, Sim H, Nowak A, Simes J, Rosenthal M, et al. Outcomes from the use of computerized neurocognitive testing in a recurrent glioblastoma clinical trial. J Clin Neurosci. 2021;94:321-7.
77. Patel SK, Meier AM, Fernandez N, Lo TT, Moore C, Delgado N. Convergent and criterion validity of the CogState computerized brief battery cognitive assessment in women with and without breast cancer. Clin Neuropsychol. 2017;31(8):1375-86.
78. Weitzner MA, Meyers CA, Gelke CK, Byrne KS, Levin VA, Cella DF. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale. Development of a brain subscale and revalidation of the general version (FACT-G) in patients with primary brain tumors. Cancer. 1995;75(5):1151-61.
79. Thavarajah N, Bedard G, Zhang L, Cella D, Beaumont JL, Tsao M, et al. Psychometric validation of the functional assessment of cancer therapy—brain (FACT-Br) for assessing quality of life in patients with brain metastases. Support Care Cancer. 2014;22:1017-28.
80. 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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8651/2022-07-12_AM-RL-XII_Nivolumab_D-762_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Obinituzumab (nAWG: follikuläres Lymphom, nicht vorbehandelte Patienten). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2141/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Obinituzumab-D-305.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
82. 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) Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9616/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
83. 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) Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8899/2022-10-20_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
84. 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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression $\geq 1\%$, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8900/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-822_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]
85. Liu R, Solheim K, Polley M-Y, Lamborn KR, Page M, Fedoroff A, et al. Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide. *Neuro-Oncology*. 2009;11(1):59-68.
86. Chow R, Lao N, Popovic M, Chow E, Cella D, Beaumont J, et al. Comparison of the EORTC QLQ-BN20 and the FACT-Br quality of life questionnaires for patients with primary brain cancers: a literature review. *Support Care Cancer*. 2014;22:2593-8.
87. Servier. IDH-mutant diffuse Glioma Patient's Experience and Pathway – A qualitative study. Summary final report. 2024.
88. 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.
89. 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.
90. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ältere Menschen in Deutschland und der EU. 2016. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/broschuere-aeltere-menschen-0010020169004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 04.09.2025]
91. 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]

92. 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]
93. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). Clinical Study Report (AG881-C-002): A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation and Expansion, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Orally Administered AG-881 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including Gliomas, with an IDH1 and/or IDH2 Mutation. 2025.
94. Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, Burris 3rd HA, Maher EA, Janku F, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial. Clin Cancer Res. 2021;27(16):4491-9.
95. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). Clinical Study Report (AG120-881-C-001): A Phase 1, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label, Perioperative Study of AG-120 and AG-881 in Subjects with Recurrent, Non-enhancing, IDH1 Mutant, Low-grade Glioma. 2023.
96. Mellinghoff IK, Lu M, Wen PY, Taylor JW, Maher EA, Arrillaga-Romany I, et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial. Nat Med. 2023;29(3):615-22.
97. ClinicalTrials.gov. NCT06780930 - Titel: Phase 3 Study of Vorasidenib (S095032/AG-881) in Asian Participants With Residual or Recurrent Grade 2 Glioma With an IDH1 or IDH2 Mutation. 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06780930?term=Vorasidenib%20AND%20idh1&viewType=Table&rank=6&checkSpell=>. [Zugriff am: 10.09.2025]
98. CTIS. 2024-512961-15-00 - 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://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512961-15-00>. [Zugriff am: 10.09.2025]
99. 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]
100. 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.
101. Franceschi E, Tosoni A, Bartolini S, Minichillo S, Mura A, Asioli S, et al. Histopathological grading affects survival in patients with IDH-mutant grade II and grade III diffuse gliomas. Eur J Cancer. 2020;137:10-7.
102. Ostrom QT, Shoaf ML, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Wen PY, et al. National-level overall survival patterns for molecularly-defined diffuse glioma types in the United States. Neuro Oncol. 2023;25(4):799-807.
103. Lasocki A, Buckland ME, Molinaro T, Xie J, Whittle JR, Wei H, et al. Correlating MRI features with additional genetic markers and patient survival in histological grade 2-3 IDH-mutant astrocytomas. Neuroradiology. 2023;65(8):1215-23.
104. Castet F, Alanya E, Vidal N, Izquierdo C, Mesia C, Ducray F, et al. Contrast-enhancement in supratentorial low-grade gliomas: a classic prognostic factor in the molecular age. J Neurooncol. 2019;143(3):515-23.

105. Wang YY, Wang K, Li SW, Wang JF, Ma J, Jiang T, et al. Patterns of Tumor Contrast Enhancement Predict the Prognosis of Anaplastic Gliomas with IDH1 Mutation. *American Journal of Neuroradiology*. 2015.
106. 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 oligodendroglioma. *J Neurooncol*. 2023;164(1):65-74.
107. 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.
108. Mazzucchi E, Vollono C, Pauletto G, Lettieri C, Budai R, Gigli GL, et al. The persistence of seizures after tumor resection negatively affects survival in low-grade glioma patients: a clinical retrospective study. *J Neurol*. 2022;269(5):2627-33.
109. Pauletto G, Nilo A, Lettieri C, Verriello L, Tomasino B, Gigli GL, et al. Pre- and Post-surgical Poor Seizure Control as Hallmark of Malignant Progression in Patients With Glioma? *Front Neurol*. 2022;13:890857.
110. 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]
111. Roux A, Tauziède-Espariat A, Zanella M, Peeters S, Zah-Bi G, Parraga E, et al. Imaging growth as a predictor of grade of malignancy and aggressiveness of IDH-mutant and 1p/19q-codeleted oligodendrogliomas in adults. *Neuro Oncol*. 2020;22(7):993-1005.
112. 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.
113. Weller J, Katzendobler S, Blobner J, Thiele F, Becker H, Quach S, et al. Limited efficacy of temozolomide alone for astrocytoma, IDH-mutant, CNS WHO grades 2 or 3. *J Neurooncol*. 2022;160(1):149-58.
114. 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.
115. Servier Deutschland GmbH. Epidemiologie niedrig-gradiger Gliome in Deutschland: Inzidenz und Prävalenz von Gliomen WHO Grad II und III in Deutschland. 2024.
116. 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.
117. Packer RJ, Pfister S, Bouffet E, Avery R, Bandopadhyay P, Bornhorst M, et al. Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro Oncol*. 2017;19(6):750-61.
118. Ryall S, Tabori U, Hawkins C. A comprehensive review of paediatric low-grade diffuse glioma: pathology, molecular genetics and treatment. *Brain Tumor Pathol*. 2017;34(2):51-61.
119. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2370-7.
120. Yeo KK, Alexandrescu S, Cotter JA, Vogelzang J, Bhave V, Li MM, et al. Multi-institutional study of the frequency, genomic landscape, and outcome of IDH-mutant glioma in pediatrics. *Neuro Oncol*. 2023;25(1):199-210.

121. 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.
122. Pala A, Nadji-Ohl M, Faust K, Ruckriegel S, Roder C, von der Bröle 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.
123. 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.
124. 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.
125. Huang LE. Impact of CDKN2A/B Homozygous Deletion on the Prognosis and Biology of IDH-Mutant Glioma. *Biomedicines.* 2022;10(2):246.
126. Appay R, Dehais C, Maurage CA, Alentorn A, Carpentier C, Colin C, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol.* 2019;21(12):1519-28.
127. Onishi S, Kojima M, Yamasaki F, Amatya VJ, Yonezawa U, Taguchi A, et al. T2-FLAIR mismatch sign, an imaging biomarker for CDKN2A-intact in non-enhancing astrocytoma, IDH-mutant. *Neurosurg Rev.* 2024;47:412.
128. 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 Oligodendroglioma: Clinical Outcomes and DNA Methylation Patterns. *Clinical Cancer Research.* 2022;28(20):4565-73.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2025 August 28 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 August 28	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp vorasidenib/	346
2	Vorasidenib.mp.	353
3	(AG-881 or AG881).mp.	135
4	1644545-52-7.rn.	306
5	1 or 2 or 3 or 4	363
6	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.816.274
7	5 and 6	72

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to August 29, 2025 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2025	
Zeitsegment	1946 to August 29, 2025;	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Vorasidenib.mp.	69
2	(AG-881 or AG881).mp.	16
3	1644545-52-7.mp.	0
4	1 or 2 or 3	78
5	randomi?ed controlled trial.pt. or randomi?ed.mp. or placebo.mp.	1.273.677
6	4 and 5	11

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2025 [cctz]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2025	
Zeitsegment	July 2025	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Vorasidenib.mp.	37
2	(AG-881 or AG881).mp.	13
3	1644545-52-7.mp.	0
4	1 or 2 or 3	41

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	02.09.2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/ treatment:	Vorasidenib OR AG-881 OR AG881 OR “AG 881” OR 1644545-52-7
	Other terms	
Treffer	18	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.09.2025
Suchstrategie	Vorasidenib OR AG-881 OR AG881 OR "AG 881" OR 1644545-52-7
Treffer	1

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	CTIS
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	02.09.2025
Suchstrategie	Contain any of these terms: Vorasidenib, AG-881, AG881, AG 881, 1644545-52-7
Treffer	2

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Mellinghoff I.K, Lu M, Wen P.Y, Taylor J.W, Maher E.A, Arrillaga-Romany I, Peters K.B, Ellingson B.M, Rosenblum M.K, Chun S, Le K, Tassinari A, Choe S, Toubouti Y, Schoenfeld S, Pandya S.S, Hassan I, Steelman L, Clarke J.L, Cloughesy T.F, (et al.), 2023, Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial, Nature Medicine, 29(3) (pp 615-622)	A1 andere Population
2.	Mellinghoff IK, Lu M, Wen PY, Taylor JW, Maher EA, Arrillaga-Romany I, Peters KB, Ellingson BM, Rosenblum MK, Chun S, Le K, Tassinari A, Choe S, Toubouti Y, Schoenfeld S, Pandya SS, Hassan I, Steelman L, Clarke JL, Cloughesy TF, (et al.), 2024, Author Correction: Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial, Nature Medicine, 30(1):302	A1 andere Population

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	18	16 (Nr. 1 – 16)	2
EU-CTR	1	0	1
CTIS	2	1 (Nr. 17)	1
Summe	21	17	4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02481154	A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Orally Administered AG-881 in Patients With Advanced Solid Tumors, Including Gliomas, With an IDH1 and/or IDH2 Mutation. ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02481154	A5 anderer Studientyp
2.	NCT02492737	A Phase I, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Orally Administered AG-881 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies With an IDH1 and/or IDH2 Mutation. ClinicalTrials.gov. 8-07. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02492737	A1 andere Population
3.	NCT03343197	A Phase 1, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label, Perioperative Study of AG-120 and AG-881 in Subjects With Recurrent, Non-Enhancing, IDH1 Mutant, Low Grade Glioma. ClinicalTrials.gov. 3-20. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03343197	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT03960502	A Phase I, Open-label Study to Evaluate the Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion, and to Assess the Absolute Bioavailability of AG-881 in Healthy Male Subjects Following Administration of a Single Oral Dose of [14C] AG-881 and Concomitant Intravenous Microdose of [13C315N3] AG-881. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03960502	A1 andere Population
5.	NCT04015687	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Effect of AG-881 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Lamotrigine in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04015687	A1 andere Population
6.	NCT04128787	A Phase 1, Open-Label Study to Compare the Relative Bioavailability of Two AG-881 Formulations and to Evaluate the Effect of Food and Multiple-Dose Omeprazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of AG-881 in Healthy Adult Subjects. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04128787	A1 andere Population
7.	NCT04145128	A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate AG-881 in Healthy Japanese and Non-Asian Subjects. ClinicalTrials.gov. 0-02. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04145128	A1 andere Population
8.	NCT04603001	A Phase 1 Study of Oral LY3410738 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies With IDH1 or IDH2 Mutations. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04603001	A1 andere Population
9.	NCT05484622	A Phase 1, Safety Lead-In and Randomized, Open-label, Perioperative Study of Vorasidenib in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Recurrent or Progressive IDH-1 Mutant Glioma. ClinicalTrials.gov. 1-20. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05484622	A2 andere Intervention
10.	NCT05592743	The Expanded Access Use of Vorasidenib in Patients With IDH1 or IDH2 Mutated Glioma. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05592743	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	NCT05609994	ViCToRy: Vorasidenib in Combination With Tumor Specific Peptide Vaccine for Recurrent IDH1 Mutant Lower Grade Gliomas. ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05609994	A5 anderer Studientyp
12.	NCT05674474	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a 20-mg Dose of Vorasidenib in Subjects With Moderate or Mild Hepatic Impairment and Matched Subjects With Normal Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. 3-14. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05674474	A1 andere Population
13.	NCT05843708	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of a Low-Fat Meal and Multiple Doses of Ciprofloxacin on the Pharmacokinetics of Vorasidenib in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05843708	A1 andere Population
14.	NCT06478212	A Phase 1b/2, Multicenter Study of Vorasidenib in Combination With Temozolomide (TMZ) in Participants With IDH1- or IDH2-mutant Glioma. ClinicalTrials.gov. 1-22. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06478212	A2 andere Intervention
15.	NCT06809322	Vorasidenib as Maintenance Treatment After First-line Chemoradiotherapy in IDH-mutant Grade 2 or 3 Astrocytoma: a Placebo-controlled, Triple-blind, Randomized Phase III Study (VIGOR). ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06809322	A1 andere Population
16.	NCT06969352	A Multicentre, Retrospective-prospective Real-world Study: to Evaluate the Effectiveness and Safety of Vorasidenib in Patients With Isocitrate Dehydrogenase IDH1/2 Mutant Grade 2 Astrocytoma or Oligodendroglioma (VICTORIA Study). ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06969352	A5 anderer Studientyp
CTIS			
17.	2024-513738-39-00	A Phase 1b/2, multicenter study of vorasidenib in combination with temozolomide (TMZ) in participants with IDH1- or IDH2-mutant glioma. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 02.09.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513738-39-00	A2 andere Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INDIGO

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nachweis der Wirksamkeit von Vorasidenib auf der Grundlage des radiologischen progressionsfreien Überlebens laut BIRC im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit residualem oder rezidivierendem Oligodendrogliom und Astrozytom des Grades 2 mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation, die sich einer Operation als einziger Behandlung unterzogen haben. <p>Wichtigstes Sekundäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nachweis der Wirksamkeit von Vorasidenib auf der Grundlage der Zeit bis zur nächsten Intervention im Vergleich zu Placebo. <p>Weitere Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Beurteilung von Vorasidenib und Placebo im Hinblick auf: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheit und Verträglichkeit Tumorstadiumsrate Objektives Ansprechen, komplettes Ansprechen + partielles Ansprechen, Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zum CR+PR, Dauer des Ansprechens, Dauer des CR+PR Gesamtüberleben Gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet mittels FACT-Br Progressionsfreies Überleben gemäß ärztlichem Prüfpersonal Pharmakokinetik <p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Beurteilung der Zeit von der ersten Dosis Vorasidenib bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung nach Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals unter Behandlung mit Vorasidenib, oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, bei Patientinnen und Patienten, die von Placebo auf Vorasidenib wechseln. Beurteilung der Tumorstadiumsrate vor und nach Behandlungsbeginn mit Vorasidenib bei Patientinnen und Patienten, die von Placebo auf Vorasidenib gewechselt sind. Beurteilung der HRQoL unter Vorasidenib und Placebo anhand des EQ-5D-5L-Fragebogens und der PGI-Fragen. Beurteilung der neurokognitiven Funktion bei Patientinnen und Patienten, die Vorasidenib und Placebo erhalten, anhand einer validierten Batterie von Instrumenten zur Messung der kognitiven Leistung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Anfallshäufigkeit und Anfallsschwere bei Patientinnen und Patienten, die Vorasidenib und Placebo erhalten. • Beurteilung der molekularen und zellulären Marker, die das Ansprechen und/oder die Resistenz vorhersagen können, soweit dies möglich ist, in Blut und archiviertem Tumorgewebe. • Beurteilung der Tumorwachstumsrate vor und nach Behandlungsbeginn mit Vorasidenib und Placebo. • Beurteilung der Zeit bis zur malignen Transformation und röntgenologische Veränderungen im Zusammenhang mit einer histopathologisch nachgewiesenen malignen Transformation bei Personen, die sich einer Operation oder Biopsie als Intervention unterzogen haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Globale, multizentrische, randomisierte (1:1), doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen im Studienprotokoll:</p> <p>Version 2.0, 09.03.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Formulierung von unbeschichteten Tabletten zu Filmtabletten • Änderung der Initialdosis von 50 mg einmal täglich (unbeschichtete Tablette) zu 40 mg einmal täglich (Filmtabletten) • Änderung der Dosisreduktionsstufen zur Berücksichtigung der Filmtablettenformulierung und der neuen Initialdosis • Hinzufügung der LPPS als Leistungsbewertungsmaßstab für erkrankte Personen <16 Jahre • Hinzufügung der Bedside-Schwartz-Methode als Methode zur Messung der Kreatinin-Clearance für erkrankte Personen <18 Jahre • Das Ausschlusskriterium Lamotrigin wurde gestrichen. <p>Version 3.0, 17.12.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des statistischen Konzepts, einschließlich Studien Power und HR-Annahme • Die Tumorwachstumsrate wurde aus der Testreihenfolge entfernt und die Zeit bis zur nächsten Intervention als einziger wichtiger sekundärer Endpunkt festgelegt. • Die Definition von Zeit bis zur nächsten Intervention wurde dahingehend geändert, dass sie Tod als Ereignis einschließt. • Die Bewertung des zirkulierenden Metaboliten AGI69460 von Vorasidenib im Plasma wurde zum sekundären PK-Ziel hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von CR+PR, Zeit bis CR+PR und Dauer von CR+PR als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte • Hinzufügung eines explorativen Ziels zur Bewertung der Tumorwachstumsrate vor und nach Behandlungsbeginn mit Vorasidenib und Placebo • Hinzugefügt wurden PGI, PGI-S und PGI-F als zusätzliche Messgrößen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. • Hinzufügen weiterer Details im Abschnitt zu den statistischen Methoden • Hinzufügen des PPS zu den Analysesätzen • Hinzufügung von Leitlinien für zulässige vorübergehende Änderungen der Studiendurchführung bei COVID-19-Notfällen im Bereich der öffentlichen Gesundheit, bei denen die Einhaltung der im Protokoll festgelegten Verfahren beeinträchtigt werden kann. • Überarbeitung der Definition von Frauen im gebärfähigen Alter und Klärung der Definition von Abstinenz • Aktualisierung der verbotenen Begleitmedikamente, um Arzneimittel einzuschließen, die CYP2C8- oder CYP2C19-Substrate mit engem therapeutischem Index sind. • Hinzufügung von 40mg Tabletten • Streichung des Hinweises, dass Vorasidenib möglicherweise fototoxisch ist. • Hinzufügung der Tanner-Stufeneinteilung der Geschlechtsreife bei der C1D1-Visite für alle erkrankten Personen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 12 bis 17 Jahre alt sind, sowie eine Beurteilung der Behandlung in regelmäßigen Abständen bei erkrankten Personen, die bei der C1D1-Bewertung weniger als Stufe 5 haben. • Die Häufigkeit der Erfassung der Körpergröße bei Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren, bei denen das Tanner-Stadium bestimmt wird, wurde erhöht, so dass sie bei denselben Visiten wie die Tanner-Stadium-Bewertungen erfolgen. <p>Version 4.0, 20.07.2021</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsor wurde von Agios Pharmaceuticals, Inc. (Agios) in Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) geändert.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Patientinnen und Patienten müssen alle folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindestalter von 12 Jahren und ein Mindestgewicht von 40 kg 2. Patientinnen und Patienten müssen in der Lage und bereit sein, die Einwilligung nach Aufklärung bzw. das Einverständnis gemäß den örtlichen Anforderungen zu unterzeichnen, und bereit sein, die geplanten Visiten, Behandlungspläne, Verfahren und Labortests,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einschließlich serieller peripherer Blutentnahmen und Urinproben, während der Studie zu befolgen. Ein gesetzlicher Vormund kann im Namen einer Patientin oder eines Patienten, der aus anderen Gründen nicht in der Lage ist, eine informierte Zustimmung zu erteilen, einwilligen, sofern dies vom Prüfzentrum und/oder dem IRB/unabhängigen IEC des Prüfzentrums akzeptiert und genehmigt wird. Bei jugendlichen, die ihre Einwilligung unterschreiben, muss ein Elternteil oder ein Erziehungsberechtigter die Einwilligung nach Aufklärung unterzeichnen. (Hinweis: Patientinnen und Patienten, die eine der Sprachen, in denen die HRQoL-Instrumente zur Verfügung gestellt werden, nicht lesen und/oder sprechen, können an der Studie teilnehmen und diese HRQoL-Ergebnisinstrumente nicht ausfüllen, sofern alle anderen Zulassungskriterien erfüllt sind.)</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Oligodendrogliom oder Astrozytom Grad 2 nach den WHO-Kriterien 2016 4. Mindestens eine frühere Operation wegen eines Glioms (Biopsie, Teilresektion, Kompletresektion), wobei die letzte Operation mindestens 1 Jahr (-1 Monat) und höchstens 5 Jahre (+3 Monate) vor dem Datum der Randomisierung stattgefunden haben darf, und keine andere vorherige Antitumorthherapie, einschließlich Chemo- und Strahlentherapie, und nach Ansicht des ärztlichen Fachpersonals keine sofortige Chemo- oder Strahlentherapie erforderlich ist (Hinweis: Patientinnen und Patienten, bei denen eine Biopsie ausschließlich zur Gewinnung von Gewebe für die zentrale Bestätigung des IDH-Mutationsstatus durchgeführt wurde [z. B. war das Gewebe aus einer früheren Operation erschöpft oder nicht verfügbar], werden als Ausnahme betrachtet und müssen nicht ein weiteres Jahr warten, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. 5. Durch zentrale Labortests während des Vorscreening-Zeitraums bestätigte IDH1-(IDH1 R132H/C/G/S/L-Mutationsvarianten getestet) oder IDH2-(IDH2 R172K/M/W/S/G-Mutationsvarianten getestet) Genmutation und verfügbarer 1p19q-Status durch lokale Tests in einem akkreditierten Labor (z. B. FISH, CGH [Array, Sequenzierung]). 6. Eine in der MRT messbare, nicht kontrastmittelanreichernde Tumorkläsion, vom BIRC bestätigt, die beim Screening mit einer 2D-T2-gewichteten oder 2D-T2-gewichteten FLAIR-MRT mit einer Schichtdicke von ≤ 4 mm und ohne Inter-Slice Gap beurteilt wird. Eine messbare, nicht kontrastmittelanreichernde Läsion ist definiert als mindestens eine Zielläsion mit einer Größe von ≥ 1 cm \times ≥ 1 cm (zweidimensional). Eine Kontrastmittelanreicherung, die zentral durch das BIRC als minimal, nicht nodulär und nicht quantitativ ausmessbar bestätigt wird und sich zwischen den zwei letzten Untersuchungen (einschließlich Screening-Scan) nicht verändert hat, ist zulässig.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 7. KPS-Score (für erkrankte Personen ≥ 16 Jahre) oder LPPS-Score (für erkrankte Personen < 16 Jahre) von $\geq 80\%$ 8. Die Überlebensdauer beträgt voraussichtlich ≥ 12 Monate. 9. Ausreichende Knochenmarkfunktion, nachgewiesen durch: <ol style="list-style-type: none"> a. Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500 \text{ mm}^3$ oder $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ b. Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ c. Thrombozyten $\geq 100.000 \text{ mm}^3$ oder $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. 10. Ausreichende Leberfunktion, nachgewiesen durch: <ol style="list-style-type: none"> a. Gesamtbilirubin im Serum $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, es sei denn, dies wird aufgrund der Gilbert-Krankheit nach Genehmigung durch ärztliches Fachpersonal in Betracht gezogen, und b. AST bei oder unter dem ULN und ALT bei oder unter dem ULN, und c. ALP $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. 11. Ausreichende Nierenfunktion, nachgewiesen durch: <ol style="list-style-type: none"> a. Serumkreatinin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$, oder b. Kreatinin-Clearance $> 40 \text{ ml/min}$ auf der Grundlage der Schätzung der glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft Gault: $(140 - \text{Alter}) \times (\text{Gewicht in kg}) \times (0,85 \text{ bei Frauen}) / 72 \times \text{Serumkreatinin}$ (für erkrankte Personen ≥ 18 Jahre). Für erkrankte Personen < 18 Jahre ist die Bedside-Schwartz-Methode zu verwenden: $0,413 \times (\text{Körpergröße in cm} / \text{Serumkreatinin in mg/dl})$. 12. Klinisch relevante Toxizitäten im Zusammenhang mit einer früheren Operation zur Behandlung von Gliomen sind abgeklungen oder wurden durch medizinische Behandlung stabilisiert. 13. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Therapie ein negativer Serumschwangerschaftstest vorliegen. Frauen im gebärfähigen Alter sind definiert als Frauen, bei denen die erste Regelblutung eingetreten ist und die sich keiner Hysterektomie oder bilateralen Oophorektomie unterzogen haben oder die nicht auf natürliche Weise postmenopausal sind (d. h. in den vorangegangenen 24 aufeinanderfolgenden Monaten überhaupt nicht menstruiert haben). Frauen im gebärfähigen Alter sowie fruchtbare Männer mit Partnern, die Frauen im gebärfähigen Alter sind, müssen sich verpflichten, auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder zwei hochwirksame Formen der Empfängnisverhütung anzuwenden, von denen mindestens eine Barrieremethode sein muss, und zwar ab dem Zeitpunkt der Erteilung der informierten Zustimmung oder des Einverständnisses, während der gesamten Studie und bis 90 Tage nach der letzten Dosis von Vorasidenib. Abstinenz ist nur dann als echte Abstinenz akzeptabel, wenn sie mit der bevorzugten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und üblichen Lebensweise der Person übereinstimmt; periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, Symptothermale- oder Postovulationsmethoden) und Entzug sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. Hochwirksame Formen der Empfängnisverhütung sind definiert als hormonelle orale Kontrazeptiva, Injektionspräparate, Pflaster, Intrauterinpeessare, intrauterine Hormonfreisetzungssysteme, bilaterale Tubenligatur, Kondome mit Spermizid oder Sterilisation des männlichen Partners.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patientinnen und Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft, werden nicht in die Studie aufgenommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorangegangene Antitumorthérapien außer chirurgischen Eingriffen (Biopsie, Teilresektion, Kompletresektion) zur Behandlung von Gliomen, einschließlich systemischer Chemotherapie, Strahlentherapie, Impfstoffe, niedermolekulare Substanzen, IDH-Inhibitoren, Prüfpräparate, Laser Ablation usw. 2. Merkmale, welche das ärztliche Prüfpersonal als Hochrisiko-Merkmale einstuft, einschließlich Beteiligung des Hirnstamms entweder als primären Ort oder durch Tumorausdehnung, klinisch relevante funktionelle oder neurokognitive Defizite aufgrund des Tumors nach Ansicht des ärztlichen Prüfpersonals (Defizite aufgrund von Operationen sind erlaubt) oder unkontrollierte Anfälle (definiert als anhaltende Anfälle, die die alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen UND fehlgeschlagene Anwendungen von drei Antiepileptika-Regimen, einschließlich mindestens eines Kombinationsregimes). 3. Aktive gleichzeitige Krebserkrankung, ausgenommen <ol style="list-style-type: none"> a) kurativ reseziertes nicht-melanotischer Hautkrebs oder b) kurativ behandeltes Carcinoma in situ. Erkrankte Personen mit zuvor behandelten Krebserkrankungen sind zugelassen, sofern sie seit dem Screening drei Jahre lang krebsfrei sind. 4. Schwangerschaft oder stillen 5. Aktive Infektion, die eine systemische Antiinfektionstherapie erfordert, oder ein unerklärtes Fieber >38,5°C innerhalb von 7 Tagen nach C1D1. 6. Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile von Vorasidenib 7. Eine schwere akute Herzerkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung, einschließlich Herzinsuffizienz der New York Heart Association Klasse III oder IV, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und/oder Schlaganfall. 8. Eine LVEF <40%, die innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung durch ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Echokardiogramm (oder durch andere Methoden entsprechend der institutionellen Praxis) ermittelt wurde.</p> <p>9. Ein herzfrequenzkorrigiertes QTcF=450 ms oder andere Faktoren, die das Risiko einer QT-Verlängerung oder von arrhythmischen Ereignissen erhöhen (z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, Syndrom des langen QT-Intervalls in der Familiengeschichte). Patientinnen und Patienten mit Schenkelblock und verlängertem QTcF sind mit Zustimmung des medizinischen Monitors zugelassen.</p> <p>10. Einnahme therapeutischer Dosen von Steroiden gegen Anzeichen/Symptome eines Glioms. Patientinnen und Patienten, die physiologische Dosen (definiert als Äquivalent von =10 mg Prednison täglich) aufgrund von Erkrankungen einnehmen, die nicht mit einem Gliom zusammenhängen, sind zugelassen.</p> <p>11. Ausschlusskriterium 11 wurde in Protokolländerung 1 (v2.0) entfernt.</p> <p>12. Einnahme von Arzneimitteln, die CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- oder CYP3A-Substrate mit einem engen therapeutischen Index sind. (Die erkrankten Personen sollten auf andere Arzneimittel umgestellt werden, bevor sie die erste Dosis des Studienmedikaments erhalten).</p> <p>13. Nachweis einer aktiven Infektion mit dem HBV oder dem HCV, eines positiven Antikörpertests gegen das humane Immundefizienzvirus oder einer AIDS-bedingten Erkrankung. Patientinnen und Patienten mit einer anhaltenden viralen Reaktion auf eine HCV-Behandlung oder Immunität gegen eine frühere HBV-Infektion sind zugelassen. Patientinnen und Patienten mit chronischer HBV, die durch die institutionelle Praxis ausreichend unterdrückt wird, sind zugelassen.</p> <p>14. Aktive entzündliche Magen-Darm-Erkrankungen, chronischer Durchfall, frühere Magenresektion oder Lap-Band-Dysphagie, Kurzdarmsyndrom, Gastroparese oder andere Erkrankungen, die die Aufnahme oder gastrointestinale Absorption von oral verabreichten Arzneimitteln einschränken. Eine medikamentös behandelte gastroösophageale Refluxkrankheit ist zulässig (vorausgesetzt, es besteht kein Wechselwirkungspotenzial).</p> <p>15. Eine andere akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Erkrankung, einschließlich kürzlich (innerhalb von 12 Monaten vor C1D1) aufgetretener oder aktiver Suizidgedanken oder -Verhaltensweisen, oder eine Laboranomalie, die das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung des Prüfpräparats verbundene Risiko erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte und die den Patientinnen und Patienten nach dem Urteil des Prüfers für die Teilnahme an dieser Studie ungeeignet machen würde.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Globale multizentrisch Studie in 67 Zentren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kanada (2), Frankreich (3), Deutschland (4), Israel (4), Italien (4), Niederlande (3), Spanien (3), Schweiz (2), UK (4), USA (38)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Vorasidenib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg; Filmtablette, oral einmal täglich eine Tablette • Zu Beginn der Studie erhielten 9 Personen eine 50 mg unbeschichtete Tablette. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Bioverfügbarkeitsstudie, der Populations-PK-Simulationen und der verfügbaren klinischen PK-Daten aus den Vorasidenib-Phase-I-Studien zeigen beide Formulierungen eine gleichwertige Bioverfügbarkeit, weshalb kein Einfluss auf die Studienergebnisse zu erwarten ist. <p>Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeweils Placebo-Tablette, oral (Anzahl/Gabe analog zu Vorasidenib)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben <p>Wichtigster Sekundärer Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur nächsten Intervention <p>Weitere Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit (UE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen, und Schwere der UE nach den gemeinsamen Terminologiekriterien für UE des NCI-CTCAE, Version 5.0. • Klinische Laboruntersuchungen, Vitalparameter, 12-Kanal-EKG, LVEF, KPS/LPPS und Begleitmedikation • Tumorwachstumsrate • Objektives Ansprechen • Komplettes oder partielles Ansprechen • Zeit bis zum Ansprechen • Zeit bis zum kompletten oder partiellen Ansprechen • Dauer des Ansprechens • Dauer des kompletten oder partiellen Ansprechens • Gesamtüberleben • Gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet mit dem FACT-Br-Fragebogen. • Progressionsfreies Überleben, bewertet durch das ärztliche Prüfungspersonal <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeit von der ersten Dosis bis zur dokumentierten Progression unter Vorasidenib für Patientinnen und Patienten, die von Placebo auf Vorasidenib wechseln. • Tumorwachstumsrate vor und nach dem Wechsel zu Vorasidenib

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet anhand des EQ-5D-5L-Fragebogens und der PGI-Fragen. • Neurokognitive Funktion bewertet mit einer validierten Reihe von kognitiven Leistungsinstrumenten zur Messung des verbalen Lernens, der psychomotorischen Funktion, des Arbeitsgedächtnisses, der Reaktionszeit und der exekutiven Funktion. • Häufigkeit, Schwere und Art der Anfälle, UE für Anfälle, Anzahl der Antiepileptika und Änderungen der Antiepileptika (Dosis, Häufigkeit) • Molekulare und Proteinprofilierung zu Beginn in Tumoren sowie morphologische, funktionelle, epigenetische, biologische und metabolische Profilierung im Blut, Plasma und/oder Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit • Tumorwachstum vor und nach Behandlungsbeginn mit Vorasidenib und Placebo • Zeit bis zur malignen Transformation und radiografischen Veränderungen, definiert als die Zeitspanne vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des ersten histopathologischen Nachweises der Transformation und radiografischer Veränderungen (z. B. neue Anreicherung, TGR-Veränderungen, zweidimensionale Veränderungen) bei Patientinnen und Patienten, die sich einer Operation oder Biopsie als Intervention unterziehen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt sollten etwa 340 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen werden.</p> <p>Für den primären Endpunkt werden insgesamt 164 Ereignisse des progressionsfreien Überlebens benötigt, um mit einer statistischen Power von mindestens 90% ein HR von 0,6 nachzuweisen. Dies geschieht mithilfe eines einseitigen Log-Rank-Tests, der nach den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (1p19q-Status und Tumorgröße zu Baseline) gegliedert ist, bei einem Signifikanzniveau von 0,025. Dabei wird ein dreistufiges Gruppensequenzdesign mit einer Gamma-Familie (-24) α-Ausgabefunktion verwendet, um die Wirksamkeitsgrenzen zu bestimmen, und eine Gamma-Familie (-5) β-Ausgabefunktion, um die nicht bindende Grenzen der Futility zu bestimmen.</p> <p>Für die Zeit bis zur nächsten Intervention werden insgesamt 152 Ereignisse benötigt, um mit einer statistischen Power von etwa 80% ein HR von 0,636 nachzuweisen. Dies erfolgt mittels eines einseitigen Log-Rank-Tests, der nach den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung gegliedert ist, bei einem Signifikanzniveau von 0,025. Es wird ein zweistufiges Gruppensequenzdesign mit einer Gamma-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Familie (-22) α-Ausgabenfunktion verwendet, um die Wirksamkeitsgrenzen zu bestimmen. Um die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art in der Studie zu erhalten, wird das Prinzip der festen Sequenztests (Westfall und Krishen, 2001) befolgt. Zeit bis zur nächsten Intervention wird nur getestet, wenn der Endpunkt progressionsfreies Überleben statistische Signifikanz erreicht hat (zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse 2 oder Endanalyse für progressionsfreies Überleben).</p> <p>Die Stichprobengröße für diese Studie wird auf Grundlage der folgenden Annahmen festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für das mediane progressionsfreie Überleben für Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm wurden 18 Monate, und für das mediane progressionsfreie Überleben für Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm 30 Monate angenommen. Dies entspricht einem HR von 0,6 unter der Annahme des exponentiellen Modells. Unter der Annahme, dass die Zeit bis zur nächsten Intervention dem progressionsfreien Überleben plus zusätzlichen 3 Monaten entspricht, um eventuelle erforderliche Auswaschperioden für nachfolgende Antitumorthérapien zu berücksichtigen und sich darauf vorzubereiten, beträgt die geschätzte mediane Zeit bis zur nächsten Intervention für Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm 21 Monate (18+3), und die geschätzte mediane Zeit bis zur nächsten Intervention für Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm beträgt 33 Monate (30+3). Dies entspricht einem HR von 0,636 unter der Annahme des exponentiellen Modells. Eine Drop-out-Rate von etwa 10% für progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nächsten Intervention nach 12 Monaten Eine nicht einheitliche Rekrutierungszeit von etwa 42 Monaten. <p>Der Datenschluss für die abschließende Analyse des progressionsfreien Überlebens wird stattfinden, nachdem alle erkrankten Personen randomisiert wurden und die vorgegebene Anzahl von Ereignissen beim Endpunkt progressionsfreies Überleben erreicht wurde.</p> <p>Die Studie erreicht das primäre Ziel, wenn der stratifizierte Log-Rank-Test für progressionsfreies Überleben zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse 2 oder der endgültigen Analyse statistisch signifikant ist, entsprechend dem α-Niveau, das durch die α-Ausgabestrategie festgelegt wurde.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Interimanalysen und die Primäre Analyse für das progressionsfreie Überleben werden basierend auf dem FAS durchgeführt, nachdem die Zielanzahl der Ereignisse wie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unten beschrieben aufgetreten ist. Es sind maximal 3 verschiedene Datenschnitte in der Studie geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwischenanalyse 1 (nur Futility): Zum Zeitpunkt, wenn etwa 55 PFS-Ereignisse (33,5% der erwarteten 164 Ereignisse) aufgetreten sind; dieser Datenschnitt wird nur für eine Futility-Analyse des PFS verwendet. Es wird ein α von 3×10^{-9} gemäß der α-Ausgabefunktion angesetzt, um die Integrität der Studie zu schützen. • Zwischenanalyse 2 (Überlegenheit und Futility-Analyse): Zum Zeitpunkt, wenn etwa 123 PFS-Ereignisse (75% der erwarteten 164 Ereignisse) aufgetreten sind und alle erkrankten Personen in der Studie randomisiert wurden. • Primäre Analyse: Zum Zeitpunkt, wenn 164 PFS-Ereignisse aufgetreten sind und alle erkrankten Personen in der Studie randomisiert wurden. • Die Studie INDIGO erreichte bei der geplanten Interimanalyse 2 ihren primären Endpunkt und den wichtigsten sekundären Endpunkt. Aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit wurde die Studie nach Empfehlung des IDMC am 07.03.2023 entblindet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Geeignete Patientinnen und Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe randomisiert.</p> <p>Die Zuteilung erfolgte über IWRS.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1p19q-Status: kodeletiert vs. nicht kodeletiert • Tumorgröße zu Baseline: längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren und die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IWRS gewährleistet.</p> <p>Das IWRS wies jeder Person die mit der Arzneimittel-ID beschriftete Studienmedikation zu. Vorasidenib und Placebo wurden identisch verpackt und etikettiert, so dass der Studienapotheker keine Kenntnis von der Behandlungszuweisung erhielt und verblindet blieb.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die</p>	<p>Der Randomisierungsplan wurde von einer unabhängigen Statistikgruppe mit Hilfe eines IWRS erstellt.</p> <p>Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über IWRS abgerufen wurde.</p> <p>Die Studiendaten wurden über ein eCRF und IWRS erfasst und in einer gesicherten Datenbank gespeichert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, bei der die Studienteilnehmenden, die Prüfer, das zuständige Personal der Klinik und der Sponsor über die Zuweisung der Studienbehandlung verblindet waren. Die erkrankten Personen und das medizinische Personal waren für die Dauer der Studie bis zur zentralen Bestätigung des radiologischen Fortschreitens der Erkrankung durch das BIRC hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Das Servier-Studien-Team blieb bis zur abschließenden Analyse für den primären Endpunkt hinsichtlich der Behandlungszuweisung und der Daten verblindet, außer bei ausgewählten Personen. Das medizinische Personal konnte die Entblindung der Behandlungszuweisung einer erkrankten Person verlangen, um festzustellen, ob der Patient oder die Patientin für einen Cross-over in Frage kam.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden oral als äußerlich identische Filmtabletten verabreicht. In beiden Studienarmen wurde zudem die gleiche Anzahl an Filmtabletten pro Tag verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <p>Das Full Analysis Set umfasst alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden. Die erkrankten Personen werden gemäß dem randomisierten Behandlungsarm nach dem ITT-Prinzip klassifiziert.</p> <p>Das Safety Analysis Set umfasst Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten werden gemäß der erhaltenen Therapie klassifiziert. Patientinnen und Patienten, die dem Placebo-Arm zugeteilt wurden und vor dem Cross-over mindestens eine Dosis von Vorasidenib erhalten haben, werden dem Vorasidenib-Arm zugeordnet. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit verwendet.</p> <p>PFS:</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% verglichen (Stratifizierungsfaktoren basierend auf IWRS-Daten).</p> <p>Das HR des progressionsfreien Überlebens mit seinem 95%-KI wurde mithilfe eines stratifizierten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt (Stratifizierungsfaktoren basierend auf IWRS-Daten). Das progressionsfreie Überleben wird für jeden Arm anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>TTNI: Das HR für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention wird anhand eines nach den Stratifizierungsfaktoren stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Die Zeit bis zur nächsten Intervention wird für jeden Arm anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Endpunkte progressionsfreie Überleben, Zeit bis zur nächsten Intervention sowie objektives Ansprechen waren folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) • Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Abstammung (asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. hawaiianisch vs. weiß vs. andere) • Ethnie (hispanisch/lateinamerikanisch vs. nicht hispanisch/lateinamerikanisch) • Geografische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) • Alter (< 18 vs. $18- < 40$ vs. $40- < 65$ vs. ≥ 65 Jahre) • Tumorwachstum vor Behandlung (< 4 vs. $4- < 8$ vs. ≥ 8 mm/Jahr) • Anzahl der vorherigen Operationen (≤ 1 vs. ≥ 2) • Art der letzten Operation (Komplettresektion vs. Teilresektion vs. Biopsie) • Zeit seit der letzten Operation bis Randomisierung (< 2 vs. $2- < 4$ vs. ≥ 4 Jahre) • Lokalisation des Tumors bei der initialen Diagnose (frontal vs. nicht-frontal) • MGMT-Hypermethylierung (ja vs. nein vs. andere) • TERT-Promoter-Mutation (ja vs. nein vs. andere) • ATRX-Mutation (ja vs. nein vs. andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Studienarm 1 – Vorasidenib: a): 168 b): 167 c): 168 Studienarm 2 – Placebo: a): 163 b): 163 c): 163
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Screening: innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung • Behandlung bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums • Safety-Follow-up: bis 28 Tage nach der letzten Dosis • Studienbeginn: 08.01.2020 (Unterzeichnung der Einverständniserklärung des ersten geeigneten Probanden) • Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Interimanalyse 1 (Futility): 18.01.2022 ○ Interimanalyse 2 und Primäre Analyse: Datenschnitt: 06.09.2022 <p>Entblindung der Studie nach Empfehlung des IDMC am 07.03.2023 (aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit; die Studie erreichte bei der geplanten Zwischenanalyse 2 ihren primären Endpunkt und den wichtigsten sekundären Endpunkt. Weitere Analysen sind nicht geplant).</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das voraussichtliche Ende der Studie ist im August 2027
a: nach CONSORT 2010.		
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

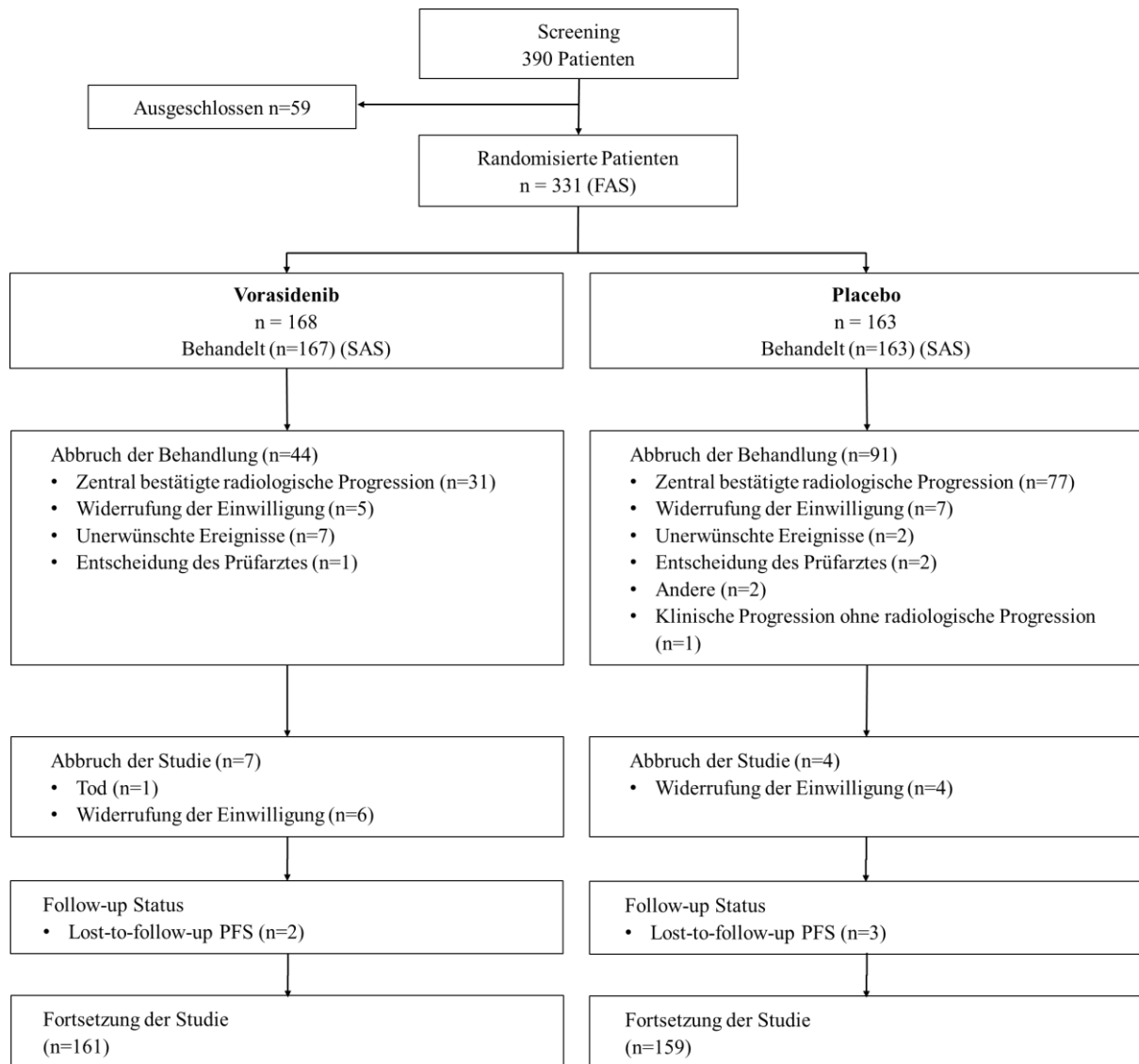


Abbildung 4-34: Patientenfluss der Studie INDIGO (Datenschnitt: 07.03.2023).

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INDIGO

Studie: INDIGO

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Computergenerierte Erzeugung der Randomisierungssequenz

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gruppenzuteilung erfolgt durch ein IWRS.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war bis zur Primären Analyse für alle beteiligten Personen verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war bis zur Primären Analyse für alle beteiligten Personen verblindet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie INDIGO ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, internationale, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS. Dadurch waren

die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) und Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm). Bis zur Primären Analyse war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie INDIGO als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben war ein weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie bis zur Entblindung der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts war basierend auf dem FAS mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells präspezifiziert. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach für die Studie INDIGO als niedrig bewertet.

Endpunkt: Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Zusätzlich wurde die Tumorprogression verblindet durch ein BIRC nach modifizierten RANO-LGG alle 12 Wochen beurteilt. Als ergänzende Analyse wird das progressionsfreie Überleben nach modifizierten RANO-LGG gemäß der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal dargestellt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Epileptische Anfälle**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt epileptische Anfälle wurde als explorativer Endpunkt in der Studie INDIGO untersucht. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Häufigkeit der Anfälle wurde täglich von den Patientinnen und Patienten über ein Patiententagebuch erfasst. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Das negativ binomiale Regressionsmodell zur Schätzung des Behandlungseffekts enthält als Kovariaten die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen. Zusätzlich wurde eine stetige Analyse mittels MMRM durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt epileptische Anfälle wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Tumorzusatznutzen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Tumorzusatznutzen wurde im Rahmen der Tumorzusatzbewertung in der Studie INDIGO zur Analyse der Tumorzusatzwachstumsrate erfasst. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Das Tumorzusatznutzen wurde verblindet durch ein BIRC nach modifizierten RANO LGG alle 12 Wochen beurteilt und war durch das Protokoll standardisiert. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurde eine stetige Analyse durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumorzusatznutzen wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Tumorwachstumsrate (TGR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Tumorwachstumsrate war ein weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Das Tumolvolumen wurde verblindet durch ein BIRC nach modifizierten RANO-LGG alle 12 Wochen beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die prozentuale Veränderung nach 6 Monaten wurde anhand eines linearen Modells mit gemischten Effekten berechnet und für beide Behandlungsarme dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumorwachstumsrate wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Tumoransprechen war ein weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Das Tumoransprechen wurde verblindet durch ein BIRC radiologisch nach modifizierten RANO-LGG alle 12 Wochen beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein CMH-Test durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumoransprechen wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Zeit bis zur nächsten Intervention**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung des Endpunkterhebers war für die Zeit bis zur nächsten Intervention nicht gegeben, allerdings kamen die Patientinnen und Patienten nach einem bestätigten Progress durch das BIRC für eine Folgetherapie in Frage.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit nach bestätigtem Progress zu Vorasidenib zu wechseln (Cross-over), während für Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm keine vergleichbare Behandlungsmöglichkeit bestand. Vorasidenib stellte bei 52 von 58 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm die Folgetherapie dar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Zeit bis zur nächsten Intervention war der sekundäre Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Eine Verblindung des Endpunkterhebers war für die Zeit bis zur nächsten Intervention nicht gegeben, da bei Patientinnen und Patienten mit einem vom BIRC bestätigten radiologischen Progress die Zuteilung der Studienmedikation entblindet wurde und erst im Anschluss die Entscheidung bezüglich einer Folgetherapie stattfand. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-

Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Allerdings ist für den Endpunkt aufgrund der Möglichkeit, dass Patientinnen und Patienten nach bestätigtem Progress zu Vorasidenib wechseln konnten (Cross-over), während für Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm keine vergleichbare Behandlungsmöglichkeit bestand, ein Verzerrungspotenzial festzuhalten. Um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse mittels multipler Imputation durchgeführt, unter der Annahme, dass die Option zum Cross-over nicht verfügbar war. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Intervention wird daher als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Zeit bis zur malignen Transformation**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde nur bei Patientinnen und Patienten mit einer Operation oder Biopsie als Intervention erfasst. Daher wurde nur ein Teil aller randomisierten Personen (14 Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und 5 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm) ausgewertet und somit das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Zeit bis zur malignen Transformation war ein explorativer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Das Vorliegen einer malignen Transformation wurde durch das ärztliche Prüfpersonal bewertet. Der Endpunkt wurde nur bei Patientinnen und Patienten mit einer Operation oder Biopsie als Intervention erfasst. Daher wurde nur ein Teil aller randomisierten Personen (14 Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und 5 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm) ausgewertet und somit das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt, zudem ist die Stichprobenzahl sehr klein. Die Ergebnisse sind daher potenziell zuungunsten von Vorasidenib verzerrt, da eine Operation oder Biopsie häufiger im Vorasidenib-Arm durchgeführt wurde. Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ereignisse für beide Studienarme. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt maligne Transformation wird als hoch bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die EQ-5D VAS war ein weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten selbst jeweils zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt, damit die persönliche Einschätzung des Gesundheitszustands nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnte. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei den Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EQ-5D VAS wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Krankheitssymptomatik (PGI-C)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Krankheitssymptomatik mittels PGI war ein explorativer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten selbst jeweils zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt, damit die persönliche Einschätzung des Gesundheitszustands nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnte. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da die Rücklaufquoten für den PGI-C über denen der IQWiG-Anforderungen liegen, hingegen für den PGI-S und PGI-F darunter, wird das Verzerrungspotenzial getrennt voneinander bewertet. Die Fragebögen zum PGI-S und PGI-F wurden erst mit Amendment 2 (Version 3.0, 17.12.2020) ins Studienprotokoll aufgenommen und konnten somit nicht von allen Patienten von Beginn an ausgefüllt werden. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für Krankheitssymptomatik mittels PGI-C wird demnach als niedrig, mittels PGI-S und PGI-F als hoch bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Krankheitssymptomatik (PGI-S, PGI-F)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Fragebögen zum PGI-S und PGI-F wurden erst mit Amendment 2 (Version 3.0, 17.12.2020) ins Studienprotokoll aufgenommen und konnten somit nicht von allen Patienten ab Studieneinschluss ausgefüllt werden. Die Rücklaufquoten für den PGI-S und PGI-F sind in den entsprechenden Zyklen zu Beginn der Studie zu niedrig, so dass eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen ist.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Krankheitssymptomatik mittels PGI war ein explorativer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten selbst jeweils zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt, damit die persönliche Einschätzung des Gesundheitszustands nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnte. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da die Rücklaufquoten für den PGI-C über denen der IQWiG-Anforderungen liegen, hingegen für den PGI-S und PGI-F darunter, wird das Verzerrungspotenzial getrennt voneinander bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für Krankheitssymptomatik mittels PGI-C wird demnach als niedrig, mittels PGI-S und PGI-F als hoch bewertet.

Endpunkt: Morbidität: Neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) war ein explorativer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Tests wurden von den Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studienvsiste absolviert. Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse für beide Studienarme. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt neurokognitive Funktion (Cogstate Battery Tests) wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-Br**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Der FACT-Br war ein weiterer sekundärer Endpunkt in der Studie INDIGO. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten selbst jeweils zu Beginn der Studienvsiste ausgefüllt, damit die persönliche Einschätzung des Gesundheitszustands nicht von den medizinischen Untersuchungsergebnissen beeinflusst werden konnte. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf dem FAS durchgeführt. Dabei wurden alle randomisierten Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei den Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Zusätzlich wurde eine stetige Analyse mittels MMRM und standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) durchgeführt und die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert mit zugehörigem 95%-KI grafisch dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt FACT-Br wird demnach als niedrig bewertet.

Endpunkt: Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Begründung für die Einstufung:

UE wurden anhand des MedDRA (Version 25.1) kodiert und in SOC und PT kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Das Verzerrungspotenzial der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie bis zur Entblindung der Studie (07.03.2023) gewährleistet. Durch die objektive Erhebung des Endpunkts wirkt sich die Entblindung nicht auf das Verzerrungspotenzial aus. Für die Analyse wurde das SAS herangezogen, welches alle Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Interventions- oder Placebogruppe) enthält. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zu allen Endpunkten wurde das HR inkl. 95%-KI mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt UE wird demnach als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen 1

Siehe separates Dokument.

Anhang 4-G enthält die Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 07.03.2023 und 06.09.2023.

Anhang 4-H: Ergänzende Unterlagen 2

Siehe separates Dokument.

Anhang 4-H enthält die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 06.09.2022.