

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: Vorasidenib

Datum der Veröffentlichung: 16. Februar 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	10
2.3 Endpunkte	16
2.3.1 Mortalität.....	17
2.3.2 Morbidität.....	17
2.3.3 Lebensqualität	28
2.3.4 Sicherheit	29
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	32
2.4 Statistische Methoden.....	33
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	37
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	39
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	39
3.2 Mortalität	43
3.3 Morbidität	43
3.4 Lebensqualität.....	45
3.5 Sicherheit	47
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	55
4.1 Design und Methodik der Studie.....	55
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....	59
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit ...	60
4.4 Mortalität	61
4.5 Morbidität	61
4.6 Lebensqualität.....	62
4.7 Sicherheit	62
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	65
Referenzen	67
Anhang	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie INDIGO.....	10
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie INDIGO	14
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie INDIGO	14
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie INDIGO.....	16
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie INDIGO	32
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der Studie INDIGO	37
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie INDIGO.....	38
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben; Studie INDIGO, Datenschnitte vom 07.03.2023 (Wirksamkeitsendpunkte) und vom 06.09.2023 (Sicherheitsendpunkte)	39
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	40
Tabelle 11:	Folgetherapien; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	42
Tabelle 12:	Rate der epileptischen Anfälle; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	43
Tabelle 13:	Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D-VAS; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	44
Tabelle 14:	Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Br; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	45
Tabelle 15:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023)	48
Tabelle 16:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE unter Nichtberück- sichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023) (ergänzend dargestellt)	49
Tabelle 17:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023)	50
Tabelle 18:	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023)	53
Tabelle 19:	UE von besonderem Interesse; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023)	54
Tabelle 20:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie INDIGO	65
Tabelle 21:	PFS nach BIRC; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	74
Tabelle 22:	PFS nach prüfärztlicher Einschätzung, Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	75
Tabelle 23:	Anzahl der Personen mit mindestens einem epileptischen Anfall zu den einzelnen Visiten im Beobachtungszeitraum; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D-VAS“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	44
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 30 Punkte des FACT-Br-Gesamtscore“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	46
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte der FACT-G-Subskala“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	46
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte der FACT-BrS-Subskala“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	47
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS nach BIRC“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	74
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS nach prüfärztlicher Einschätzung“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)	75
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere UE“; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023).....	77
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „SUE“; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023).....	78
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023).....	78

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BIRC	Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (Blinded Independent Review Committee)
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain
FACT-BrS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Subskala zu spezifischen Aspekten primärer Gehirntumore
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FAS	Full Analysis Set
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FWB	Funktionales Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KPS	Karnofsky Performance Status
LPPS	Lansky Play-Performance Scale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
MMSE	Mini-Mental State Examination
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-F	Patient Global Impression of Frequency
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physisches Wohlbefinden
RANO-LGG	Response Assessment for Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma
SAP	Statistischer Analyseplan
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales Wohlbefinden
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

Hintergrund

Vorasidenib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vorasidenib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Vorasidenib in seiner Sitzung am 10. Februar 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 13. November 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 16. Februar 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Vorasidenib (Vorango®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [23]:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 40 mg einmal täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung von der Patientin / dem Patienten nicht mehr vertragen wird.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
Studie INDIGO (AG881-C-004) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [9].

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Vorasidenib herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Vorasidenib [21, 22]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie INDIGO (AG881-C-004) [12, 13, 14]
- Fachinformation zu Vorasidenib [23]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Vorasidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie INDIGO (AG881-C-004). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 bis Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie INDIGO

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Vorasidenib gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit residualem oder rezidivierendem Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation, die lediglich chirurgisch vorbehandelt wurden und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. Randomisierung und Intervention <u>Stratifizierung nach</u> • 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert) • Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm) <u>Randomisierung im Verhältnis 1:1 auf die folgenden Behandlungsgruppen</u> • Interventionsarm: Vorasidenib • Kontrollarm: Placebo Studienphasen <u>Screening-Phase</u> Innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung. <u>Behandlungsphase</u> • Tägliche Einnahme der Studienmedikation bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums: Krankheitsprogression; UE, welches mit der Fortsetzung der Studienbehandlung unvereinbar ist; Protokollverletzung; Schwangerschaft; Studienende; Rücknahme der Einwilligungserklärung; Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals. • Treatment-Switch im Placebo-Arm: Optionaler Wechsel von Placebo auf Vorasidenib unter folgenden Voraussetzungen: ◦ durch das BIRC bestätigte radiologische Krankheitsprogression ◦ nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals keine sofortige Chemotherapie, Strahlentherapie oder anderweitige Therapie notwendig ◦ zur Abschluss-Visite (EoT) müssen bis auf wenige Ausnahmen alle ursprünglichen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein <u>Nachbeobachtung / Follow-up</u> • <u>Survival-Follow-up und Antitumorthérapien</u> (einschließlich Operationen): alle 6 Monate bis zu 5 Jahre nach der Randomisierung der/des letzten Teilnehmenden oder bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligungserklärung, „Lost to Follow-up“ oder dem Studienende durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintritt. • <u>Sicherheits-Follow-up</u>: bis 28 Tage nach der letzten Dosis. • <u>PFS-Follow-up</u>: bei Beendigung der Studienbehandlung aus anderen Gründen als bestätigter Krankheitsprogression, Fortführung der Tumorbeurteilung bis zu einer bestätigten Krankheitsprogression. Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Die Studie ist laufend. Laut Dossier ist das Studienende¹⁾ voraussichtlich Mai 2028.

Charakteris- tikum	Beschreibung
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Mindestalter von 12 Jahren und ein Mindestgewicht von 40 kg. • Oligodendrogliom oder Astrozytom Grad 2 nach den WHO-Kriterien 2016. • Mindestens eine frühere Operation wegen eines Glioms (Biopsie, Teilresektion, Komplettresektion), wobei die letzte Operation mindestens 1 Jahr (-1 Monat) und höchstens 5 Jahre (+3 Monate) vor dem Datum der Randomisierung stattgefunden haben darf. • Keine andere vorherige Antitumorthherapie, einschließlich Chemo- und Strahlentherapie, und nach Ansicht des ärztlichen Fachpersonals keine Notwendigkeit für eine sofortige Chemo- oder Strahlentherapie. • 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]). • Eine mittels MRT messbare, nicht kontrastmittelanreichernde Tumorerkrankung, vom BIRC bestätigt. • KPS-Score (für erkrankte Personen ≥ 16 Jahre) oder LPPS-Score (für erkrankte Personen < 16 Jahre) von $\geq 80\%$. • Die Überlebensdauer beträgt voraussichtlich ≥ 12 Monate. • Ausreichende Knochenmarkfunktion, nachgewiesen durch: ◦ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500 \text{ mm}^3$ oder $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ◦ Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ ◦ Thrombozyten $\geq 100.000 \text{ mm}^3$ oder $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ • Ausreichende Leberfunktion, nachgewiesen durch: ◦ 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 ◦ AST bei oder unter dem ULN und ALT bei oder unter dem ULN und ◦ ALP $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. • Ausreichende Nierenfunktion, nachgewiesen durch: ◦ Serumkreatinin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ oder ◦ Kreatinin-Clearance $> 40 \text{ ml/min}$ auf der Grundlage der Schätzung der glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft Gault. • Klinisch relevante Toxizitäten im Zusammenhang mit einer früheren Operation zur Behandlung von Gliomen sind abgeklungen oder wurden durch medizinische Behandlung stabilisiert. Wesentliche Ausschlusskriterien • Vorangegangene Antitumorthapien außer chirurgischen Eingriffen (Biopsie, Teilresektion, Komplettresektion) zur Behandlung von Gliomen, einschließlich systemischer Chemotherapie, Strahlentherapie, Impfstoffe, niedermolekulare Substanzen, IDH-Inhibitoren, Prüfpräparate, Laser Ablation usw. • 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

Charakteristikum	Beschreibung
	○ unkontrollierte epileptische Anfälle (definiert als anhaltende Anfälle, die die alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen UND fehlgeschlagene Anwendungen von drei Antiepileptika-Regimen, einschließlich mindestens eines Kombinationsregimes). ● Aktive gleichzeitige Krebserkrankung, ausgenommen ○ kurativ resezierter nicht-melanotischer Hautkrebs oder ○ kurativ behandeltes Carcinoma in situ; erkrankte Personen mit zuvor behandelten Krebserkrankungen sind zugelassen, sofern sie seit dem Screening 3 Jahre lang krebsfrei sind. ● Aktive Infektion, die eine systemische Antiinfektionstherapie erfordert oder ein unerklärtes Fieber > 38,5 °C innerhalb von 7 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1. ● Eine schwere akute Herzerkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung, einschließlich Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und/oder Schlaganfall. ● Eine LVEF < 40 %, innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. ● 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). ● 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. ● Einnahme von Arzneimitteln, die CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- oder CYP3A-Substrate mit einem engen therapeutischen Index sind.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 390 ²⁾ Randomisiert/Eingeschlossen: N = 331 Intervention: N = 168 Kontrolle: N = 163
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren 67 Zentren in Europa (Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich), Nordamerika (USA, Kanada) und Israel. Studienzeitraum ● Erste Person erste Visite: 08.01.2020 ● Voraussichtliches Studienende: Mai 2028 Datenschnitte ● Interimsanalyse 1 (1. Datenschnitt): 18.01.2022 (präspezifiziert)³⁾ ● Interimsanalyse 2 (2. Datenschnitt): 06.09.2022 (präspezifiziert)⁴⁾ ● 3. Datenschnitt zur Entblindung der Studie: 07.03.2023⁵⁾ ● 4. Datenschnitt für Sicherheitsendpunkte: 06.09.2023⁶⁾ ● Geschätztes Studienende¹⁾: Mai 2028

Charakteris- tikum	Beschreibung
Endpunkte gemäß Studien- protokoll	Primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben Sekundäre Endpunkte • Zeit bis zur nächsten Intervention • Gesamtüberleben • Tumoransprechen • Tumorwachstum • Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-Br • Sicherheit und Verträglichkeit Explorative Endpunkte • Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L und PGI-C • Krankheitssymptomatik mittels PGI-S und PGI-F • Neurokognitive Funktion • Epileptische Anfälle • Tumorwachstumsrate • Zeit bis zur malignen Transformation

¹⁾ Geplant für den Zeitpunkt, zu dem alle Studienteilnehmenden die Studienbehandlung und das Follow-up für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ beendet haben, verstorben sind, ihre Einverständniserklärung zurückgezogen haben, Lost to Follow-up sind oder der Sponsor die Studie beendet, je nachdem, was davon zuerst eintritt.

²⁾ Nach dem Datenschnitt für die primäre, zulassungsrelevante Analyse (06.09.2022) wurden Patientinnen und Patienten in japanischen Zentren in die Studie INDIGO aufgenommen; die erste Person wurde am 12.12.2022 in die Studie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Entblindung der Studie (07.03.2023; 3. Datenschnitt) waren in der Japan-Kohorte 13 Teilnehmende in die Studie eingeschlossen; 3 Teilnehmende wurden nach Entblindung zusätzlich eingeschlossen. Alle in den Placebo-Arm der Studie randomisierten Personen der Japan-Kohorte erhielten nach Entblindung Vorasidenib. Aufgrund der kurzen Studiendauer zwischen Randomisierung der ersten Person in Japan und der Entblindung (3 Monate) sieht der pU keinen zusätzlichen Informationsgewinn und berücksichtigt die Kohorte nicht in den Auswertungen. Aufgrund der geringen Fallzahl der Japan-Kohorte (< 5 % der gesamten Studienkohorte) und der kurzen Beobachtungsdauer wird dieser Argumentation gefolgt.

³⁾ Präspezifizierter Datenschnitt für Futility-Analyse des PFS nach 55 PFS-Ereignissen.

⁴⁾ Präspezifizierter Datenschnitt für Überlegenheit und Futility nach ca. 123 PFS-Ereignissen und nach Randomisierung aller Patientinnen und Patienten. Die Studie erreichte bei der geplanten Interimsanalyse 2 ihren primären Endpunkt (Progressionsfreies Überleben) und den wichtigsten sekundären Endpunkt (Zeit bis zur nächsten Intervention). Dieser Datenschnitt wurde für die Zulassung eingereicht; zu diesem Zeitpunkt waren 135 PFS-Ereignisse aufgetreten [9].

⁵⁾ Die Studie wurde am 07.03.2023 auf Empfehlung des IDMC aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit entblindet. Das Treffen des IDMC fand am 24.02.2023 statt. Grundlage für diese Entscheidung waren die Daten der 2. Interimsanalyse vom 06.09.2022.

⁶⁾ Der pU führt im Dossier aus, dass im Rahmen des Zulassungsverfahrens („Responses to CHMP Day 90 List of Questions“) dieser Datenschnitt zur Aktualisierung der Auswertungen der Sicherheitsendpunkte erfolgte.

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BIRC: Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee; CGH: Comparative Genomic Hybridization; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CYP: Cytochrom P450; EoT: End of Treatment; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-Dimension 5-Level; FACT-Br: Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IDH: Isocitrat-Dehydrogenase; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; KPS: Karnofsky Performance Status; LPPS: Lansky Play-Performance Scale; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRT: Magnetresonanztomographie; NYHA: New York Heart Association; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-F: Patient Global Impression of Frequency; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QTcF: QT-Intervall nach der Fridericia-Formel; WHO: World Health Organization; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Protokolländerungen

Es wurden drei Änderungen des globalen Originalprotokolls vom 03.09.2019 vorgenommen. Alle erfolgten nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden am 08.01.2020. Eine grundlegende Überarbeitung des statistischen Analysekonzepts erfolgte mit Version 3.0 des Studienprotokolls (17.12.2020).

Alle Änderungen erfolgten vor der ersten Interimsanalyse am 18.01.2022.

Der finale SAP ist datiert auf den 10.02.2021 (Version 2.0).

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie INDIGO

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2.0 vom 09.03.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: 9)	• Änderung der Formulierung von unbeschichteten Tabletten zu Filmtabletten und Änderung der Initialdosis von 50 mg einmal täglich (unbeschichtete Tablette) zu 40 mg einmal täglich (Filmtabletten)¹⁾. • Änderung der Dosisreduktionsstufen zur Berücksichtigung der Filmtablettenformulierung und der neuen Initialdosis. • Hinzufügen der LPPS als Leistungsbewertungsmaßstab für erkrankte Personen < 16 Jahre.
Version 3.0 vom 17.12.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	• Überarbeitung des statistischen Konzepts, einschließlich Studien-Power und HR-Annahme. • Die Tumorwachstumsrate wurde aus der Testreihenfolge entfernt und „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. • Hinzugefügt wurden PGI-S und PGI-F als zusätzliche Messgrößen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.
Version 4.0 vom 20.07.2021	Sponsor wurde von Agios Pharmaceuticals, Inc. (Agios) in Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) geändert.

¹⁾ Bis zu dieser Änderung erhielten 9 Studienteilnehmende eine unbeschichtete 50 mg Tablette. Eine Dosis von 50 mg Vorasidenib täglich als unbeschichtete Tablette ist bioäquivalent zu einer 40 mg Filmtablette.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; LPPS: Lansky Play-Performance Scale; PGI-F: Patient Global Impression of Frequency; PGI-S: Patient Global Impression of Severity.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie INDIGO

Intervention	Kontrolle
Vorasidenib <u>Dosierung / Art der Verabreichung</u> • 40 mg Vorasidenib¹⁾ (40 mg oder 10 mg Filmtabletten) einmal täglich zur oralen Einnahme. • An Tag 1–28 eines 28-tägigen Zyklus ohne Pause zwischen den Zyklen. <u>Dauer der Intervention</u> Dauermedikation, bis zum Eintreten eines Abbruchereignisses (s. unten).	Placebo <u>Dosierung / Art der Verabreichung</u> Wie bei Intervention, ohne den aktiven Wirkstoff. <u>Dauer der Intervention</u> Wie bei Intervention.

Intervention	Kontrolle
<u>Dosisanpassungen</u> • Bei jedem UE kann die Dosis nach prüfärztlichem Ermessen unterbrochen oder geändert werden. • Von 40 mg auf 20 mg einmal täglich und falls nötig auf 10 mg einmal täglich. • Re-Eskalation nach klinischem Ermessen möglich. <u>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</u> Bei Eintreten eines der folgenden Ereignisse: • Bestätigte Krankheitsprogression. • Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. • Notwendigkeit der Initiierung einer Chemo-, Strahlen- oder sonstigen Antitumorthérapie nach Beurteilung des ärztlichen Prüfungspersonals. • Bestätigte Schwangerschaft.	<u>Dosisanpassungen</u> Wie bei Intervention, ohne den aktiven Wirkstoff. <u>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</u> Wie bei Intervention. <u>Treatment-Switch</u> Optionaler Wechsel von Placebo auf Vorasidenib unter folgenden Voraussetzungen: • Durch das BIRC bestätigter radiologischer Progress. • Nach Einschätzung des ärztlichen Prüfungspersonals keine sofortige Chemotherapie, Strahlentherapie oder anderweitige Therapie notwendig. • Zur Abschluss-Visite (EoT) müssen bis auf wenige Ausnahmen alle ursprünglichen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein.
Nicht erlaubte Begleitmedikation Jede andere Form der Antitumorthérapie. Erlaubte Begleitmedikation • Behandlung zusätzlicher Erkrankungen und/oder Komplikationen der Grunderkrankung nach lokalen Standards (z. B. Analgetika, Antiemetika, Antiinfektiva, Antipyretika, Blutprodukte oder andere unterstützende Maßnahmen). • Wachstumsfaktoren: ◦ Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor ◦ Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor • Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe. • Physiologische Dosis von Steroiden aufgrund einer anderen Erkrankung als dem Gliom.	

¹⁾ Zu Beginn der Studie erhielten 9 Studienteilnehmende eine unbeschichtete 50mg-Tablette. Der pU führt aus, dass auf der Grundlage der Ergebnisse einer Bioverfügbarkeitsstudie, der Populations-PK-Simulationen und der verfügbaren klinischen PK-Daten aus den Phase-I-Studien zu Vorasidenib beide Formulierungen eine gleichwertige Bioverfügbarkeit zeigen, weshalb kein Einfluss auf die Studienergebnisse zu erwarten ist.

Abkürzungen: BIRC: Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee; EoT: End of Treatment; PK: Pharmakokinetik; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (s. Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie INDIGO

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben ¹⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend
Zeit bis zur nächsten Intervention		Ja	Nein
Tumoransprechen		Ja	Nein
Tumorstadium		Ja	Nein
Zeit bis zur malignen Transformation		Ja	Nein
Epileptische Anfälle		Ja	Ergänzend
Gesundheitszustand mittels • EQ-5D-VAS • PGI-C		Ja Ja	Ja Nein
Krankheitssymptomatik mittels • PGI-S • PGI-F		Ja Ja	Nein ²⁾ Nein ²⁾
Neurokognitive Funktion mittels Cogstate Battery Tests		Ergänzend ³⁾	Nein
FACT-Br	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Progressionsfreies Überleben gemäß Beurteilung durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee („PFS nach BIRC“) ist der primäre Endpunkt der Studie INDIGO. Als ergänzende Analyse stellt der pU das PFS gemäß der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal dar („PFS nach prüfärztlicher Einschätzung“).

²⁾ Nicht bewertbar, da nur für einen sehr geringen Teil der gesamten Studienpopulation (< 15 %) eine Erhebung zu Baseline vorliegt.

³⁾ Die Ergebnisse wurden für beide Studienarme deskriptiv dargestellt. Der pU nimmt keine Ableitung des Zusatznutzens anhand dieser Daten vor.

Abkürzungen: BIRC: Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; FACT-Br: Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-F: Patient Global Impression of Frequency; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben ist operationalisiert als „Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache“.

Im Rahmen des Survival-Follow-up wird der Überlebensstatus für alle Personen bis 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Person, Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende im Rahmen der Studienvsiten und nach Behandlungsende und nach Beendigung des Follow-up für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ mittels telefonischer Kontaktaufnahme und alle 6 Monate erhoben (s. Tabelle 6).

Für die Analysen wurden Personen ohne Todesnachweis zum letzten bekannten Datum des Überlebens zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Die Erhebung dieses Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz des „PFS nach BIRC“ und unklarer Patientenrelevanz des „PFS nach prüfärztlicher Einschätzung“ nicht berücksichtigt. Aus Transparenzgründen wird der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Progressionsfreies Überleben (PFS) ist in der Studie INDIGO als „Zeit zwischen Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung oder Tod aus jeglicher Ursache“ operationalisiert. Der primäre Endpunkt der Studie INDIGO ist das PFS gemäß Beurteilung durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (BIRC); „PFS nach BIRC“.

Die Krankheitsprogression wird nach modifiziertem „Response Assessment for Neuro-Oncology for Low-Grade Gliomas“ (RANO-LGG) beurteilt [11] (s. Anhang).

Regelmäßige Tumorbewertungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) werden bis zu einer durch das BIRC bestätigten Krankheitsprogression durchgeführt, auch nach Beendigung der Studienbehandlung ohne eine Krankheitsprogression (s. Tabelle 6).

Alle MRT-Scans werden vom BIRC begutachtet. Bei einem prüfärztlich festgestellten Progress, welcher durch das BIRC nicht bestätigt wird, kann ein konfirmatorischer Scan durchgeführt werden (mindestens 4 Wochen vor dem nächsten regulären MRT-Termin).

Modifizierte RANO-LGG-Kriterien zur Beurteilung von „PFS nach BIRC“ (primärer Endpunkt) und „PFS nach prüfärztlicher Einschätzung“ (sekundärer Endpunkt)

Die modifizierten RANO-LGG-Kriterien umfassen laut Dossier bildgebende Verfahren, den klinisch-neurologischen Zustand der Patientinnen und Patienten sowie den Einsatz von Kortikosteroiden. Eine Progression wird vom BIRC ausschließlich anhand der radiologischen Kriterien beurteilt (s. Anhang).

Als ergänzende Analyse wird das progressionsfreie Überleben nach modifiziertem RANO-LGG gemäß der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal dargestellt („PFS nach prüfärztlicher Einschätzung“). Bei dieser Bewertung werden zusätzlich zu den radiologischen Befunden auch Informationen zum klinisch-neurologischen Status der Patientinnen und Patienten sowie zum Kortikosteroid-Verbrauch berücksichtigt. Allerdings finden sich im Studienprotokoll und auch im eCRF keine weiteren Angaben zur Erhebung oder der Gewichtung klinischer Symptome oder Zustände bzw. den Kortikosteroid-Verbrauch für die Beurteilung eines Krankheitsprogresses.

Zensierungsregeln für die Auswertungen des PFS

Für die Auswertungen wurden Patientinnen und Patienten nach folgenden Regeln zensiert:

- Am Leben und keine radiologische Progression nach modifiziertem RANO-LGG gemäß BIRC: Zensierung zum Datenschnitt.
- Progression oder Tod nach zwei oder mehr nicht adäquaten oder fehlenden Tumorbewertungen: Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung.
- Anschließende Antitumorthherapie vor einer durch das BIRC bestätigten Progression: Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor Beginn der Antitumorthherapie.

Bewertung

Die Bewertung des PFS nach radiologischen Kriterien durch das BIRC ist nachvollziehbar. Die Zensierung der Patientinnen und Patienten, welche vor einer durch das BIRC bestätigten Progression eine anschließende Antitumorthherapie begannen, entspricht nicht dem Treatment-Policy-Ansatz.

Die prüfärztliche Bewertung des PFS ist nur teilweise nachvollziehbar, da „klinisch-neurologischer Zustand“ nicht näher spezifiziert ist und unklar ist, in welcher Gewichtung der klinisch-neurologische Zustand und der Kortikosteroid-Verbrauch in die Bewertung eines Progresses einfließen sollen, für den Fall, dass die radiologischen Kriterien für einen Progress nicht erfüllt sind.

Patientenrelevanz

„Progressionsfreies Überleben“ ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtüberleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente „Überleben“ wird im Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Grundsätzlich wird die Krankheitsprogression verbunden mit einer Symptomatik als patientenrelevant bewertet.

Die Beurteilung des PFS nach BIRC erfolgte allerdings nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Da keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik berücksichtigt wurde, ist diese Operationalisierung des PFS nicht unmittelbar patientenrelevant.

Der sekundäre Endpunkt, die prüfärztliche Einschätzung des PFS, soll laut Dossier neben den radiologischen Kriterien auch den Kortikosteroid-Verbrauch sowie die klinisch-neurologische Symptomatik berücksichtigen. Bei den RANO-Kriterien ist bei Erfüllung allein der radiologischen Kriterien bereits ein Progress vorhanden. Darüber hinaus finden sich in den Studienunterlagen keine Angaben, welche klinische Symptomatik bzw. welcher Kortikosteroid-Verbrauch mit welcher Gewichtung bei fehlender radiologischer Progression als Krankheitsprogress zu werten ist. Dem Flowchart zur Disposition der Studienteilnehmenden zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 ist zu

entnehmen, dass von allen Studienteilnehmenden, die die Studienbehandlung aufgrund einer Krankheitsprogression abbrechen, lediglich 1 Person (im Placebo-Arm) eine klinische Krankheitsprogression ohne radiologische Progression hatte (s. Tabelle 9). Darüber hinaus geben die vorgelegten Ergebnisse keine Hinweise darauf, bei wie vielen Personen zusätzlich zur radiologisch festgestellten Krankheitsprogression eine Verschlechterung des klinischen Zustands vorlag. Daher ist die Patientenrelevanz dieses Endpunkts unklar.

Validität

Die Beurteilung der Krankheitsprogression durch das BIRC erfolgt anhand RANO-LLG. Die Erhebung und Bewertung der bildgebenden Verfahren anhand RANO-LLG durch ein unabhängiges Review-Komitee (BIRC) wird als valide eingeschätzt.

Aufgrund fehlender Angaben zur Erhebung der klinisch-neurologischen Symptomatik ist davon auszugehen, dass diese nicht anhand von objektiv überprüfbaren Kriterien erhoben wurde. Auch die Gewichtung der klinischen Symptomatik für die Beurteilung eines Krankheitsprogresses bei fehlenden oder ungenügenden radiologischen Kriterien für einen Progress ist nicht spezifiziert. Daher ist die Validität des Endpunkts „PFS nach prüfärztlicher Einschätzung“ unklar.

Tumoransprechen

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ wird in der vorliegenden Operationalisierung in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Tumoransprechen wurde radiologisch nach modifizierten RANO-LGG-Kriterien (s. Anhang) vom BIRC bewertet. Für die Bestimmung des Tumoransprechens werden nur Tumorbewertungen berücksichtigt, die vor dem Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie durchgeführt wurden. Regelmäßige Tumorbewertungen mittels MRT werden bis zu einer vom BIRC bestätigten Krankheitsprogression durchgeführt, auch nach Beendigung der Studienbehandlung ohne eine Krankheitsprogression (s. Tabelle 6).

Folgende Operationalisierungen wurden für das Tumoransprechen vorgelegt:

- Objektives Ansprechen: Komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen („Minor Response“) als bestes Gesamtansprechen.
- Komplettes oder partielles Ansprechen als bestes Gesamtansprechen

Patientinnen und Patienten, für die aufgrund einer frühen Progression keine Tumorbewertung nach Baseline vorliegt, sowie Patientinnen und Patienten, die vor dem Erreichen eines kompletten Ansprechens, partiellen Ansprechens, geringfügigen Ansprechens sowie vor dem Tod oder dem Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen eine nachfolgende Antitumorthherapie erhalten, wurden als Non-Responder gezählt.

- Dauer des objektiven Ansprechens: Zeit vom ersten objektiven Ansprechen (komplettes, partielles oder geringfügiges Ansprechen) bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache.
- Dauer des kompletten oder partiellen Ansprechens: Zeit vom ersten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache.
- Dauer der Tumorkontrolle (Sensitivitätsanalyse): Zeit vom ersten kompletten, partiellen, geringfügigen Ansprechen oder stabiler Erkrankung bis zur ersten Dokumentation eines Progresses oder Tod aus jeglicher Ursache.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Die Bewertung des Tumoransprechens durch ein unabhängiges Review-Komitee (BIRC) wird als adäquat eingeschätzt. Die Nichtberücksichtigung von Tumorbewertungen, die nach dem Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie durchgeführt wurden, entspricht nicht dem Treatment-Policy-Ansatz.

Im Studienprotokoll der Studie INDIGO wird zusätzlich zur Einschätzung des Tumoransprechens durch das BIRC eine prüfärztliche Einschätzung als Endpunkt aufgeführt. Die Unterlagen legen allerdings nahe, dass auch diese Einschätzung lediglich auf radiologischen Befunden beruhte. Es ist nicht erkennbar, inwieweit weitere Kriterien mit berücksichtigt wurden.

Patientenrelevanz

Die Bestimmung des Tumoransprechens erfolgt anhand RANO-LLG-Kriterien unter ausschließlicher Berücksichtigung der radiologischen Befunde (s. Anhang). Die Beurteilung beruht somit ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Daher sind die Operationalisierungen des Endpunkts „Tumoransprechen“ nicht per se patientenrelevant.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Tumorstadium

Der Endpunkt „Tumorstadium“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung

Beschreibung

Folgende Operationalisierungen wurden für das Tumorstadium vorgelegt:

- Tumorstadium in % (gesamte Beobachtungszeit); definiert als Veränderung des Tumorstadiums in Kubikmillimetern (mm^3).
- Tumorstadiumsrate; definiert als prozentuale Veränderung des Tumorstadiums alle 6 Monate während der Behandlung.

Die Bestimmung des Tumorstadiums wurde durch das BIRC zu Baseline durchgeführt und folgte anschließend dem Zeitplan der Tumorbewertung für das progressionsfreie Überleben.

Patientinnen und Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden und auf eine Behandlung mit Vorasidenib wechselten, folgen dem Plan zur Tumorbewertung analog zum progressionsfreien Überleben beginnend mit Behandlungszyklus 1 Tag 1 nach dem Behandlungswechsel.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Es gelten die gleichen Einschränkungen der Patientenrelevanz wie für den Endpunkt „Tumoransprechen“. Der Endpunkt wird insgesamt als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Zeit bis zur nächsten Intervention

Der Endpunkt „Zeit bis zur nächsten Intervention“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Die Zeit bis zur nächsten Intervention ist operationalisiert als „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 (Treatment-Switch)) oder Tod aus jeglicher Ursache“.

Informationen über folgende Antitumorthérapien werden fortlaufend gesammelt. Nach Beendigung der Studienbehandlung erfolgt die Erfassung im Rahmen des telefonischen Survival-Follow-up.

Bewertung

Die Erhebung des Endpunkts ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der pU zieht die Ergebnisse zu „Zeit bis zur nächsten Intervention“ heran, um über das Hinauszögern der Notwendigkeit einer nachfolgenden Antitumorbehandlung indirekt Aussagen zum Nutzen der Studienmedikation im Sinne einer Krankheits- und Symptomkontrolle und Verzögerung toxischer Therapien treffen zu können. Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit von Patientinnen und Patienten und Gründe für die Entscheidung, eine erneute Therapie zu beginnen, werden nicht aufgeführt.

Mögliche Vorteile von Vorasidenib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität.

Deshalb ist unter der vorliegenden Operationalisierung für den Endpunkt „Zeit bis zur nächsten Intervention“ eine Patientenrelevanz nicht gegeben.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Zeit bis zur malignen Transformation

Der Endpunkt „Zeit bis zur malignen Transformation“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Zudem wurde der Endpunkt nur in einer Teilpopulation erhoben, die nicht anhand objektiver, demographischer Kriterien oder der Krankheitsschwere abgrenzbar ist.

Operationalisierung*Beschreibung*

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. Als Beispiele für maligne Transformationen werden im Studienprotokoll „vergrößerte Kontrastmittelanreicherung, Veränderungen in der Tumorst Wachstumsrate, und bidimensionale Veränderungen“ genannt.

Die Zeit bis zur malignen Transformation ist operationalisiert als „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“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur teilweise nachvollziehbar. Es werden beispielhaft drei Indikatoren für maligne Transformationen genannt, aber keine objektiv überprüfbaren Cut-offs für die Messwerte der Indikatoren.

Darüber hinaus ist dieser Endpunkt nur für die Subgruppe an Patientinnen und Patienten verfügbar, die eine Operation oder Biopsie hatten. Standardisierte Kriterien für die Durchführung dieser Interventionen sind in den Unterlagen nicht aufgeführt.

Patientenrelevanz

Unter einer malignen Transformation versteht man bei Gliomen des WHO-Grad 2 das Fortschreiten zu einem Tumor des WHO-Grads 3 oder 4, was mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist [25]. Diese Transformation wurde in der Studie INDIGO ausschließlich histomorphologisch und molekulargenetisch bestimmt und berücksichtigt keine von Patientinnen oder Patienten wahrnehmbare Symptomatik. Darüber hinaus wurden keine Angaben gemacht, zu welchen Anlässen eine Bestimmung vorgenommen wurde. Eine maligne Transformation kann anfänglich asymptomatisch verlaufen und ist nicht allein ausschlaggebend für die Initiierung einer neuen Therapie. Der Endpunkt wird daher insgesamt als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Epileptische Anfälle

Der Endpunkt „Epileptische Anfälle“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund einiger Unklarheiten bezüglich der Erhebung und der Auswertung sowie der Robustheit der Ergebnisse der vorgelegten Analysen (s. Kapitel 2.4) ergänzend berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Häufigkeit und Schwere von epileptischen Anfällen im Verlauf der Studienbehandlung wird über ein Patiententagebuch, in Kombination mit einer studienärztlichen Anamnese bei jeder Studienvsiste, erfasst.

Darüber hinaus soll die Anfallsaktivität laut Studienprotokoll zusätzlich über Veränderungen in der antiepileptischen Medikation (Häufigkeit und Dosierung) unter Studienbehandlung erfasst werden.

Im Patiententagebuch sollen die Patientinnen und Patienten täglich ihre Anfallsaktivität notieren, einschließlich Häufigkeit, Schweregrad und Bewusstseinsverlust aufgrund von Anfällen. Notiert werden sollen die Anzahl der epileptischen Anfälle, die am vorangegangenen Kalendertag aufgetreten sind, der 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“) sowie jede Art von Bewusstseinsverlust aufgrund von Anfällen. Bei jeder Visite am ersten Tag jedes Erhebungszyklus (s. Tabelle 6) wird die im Patiententagebuch festgehaltene Anfallsaktivität durch das ärztliche Studienpersonal überprüft, mit den Patientinnen und Patienten besprochen und auf einem separaten Studienbogen dokumentiert. Dokumentiert werden die Anzahl der Tage, an denen das Tagebuch von den Patientinnen und Patienten nicht ausgefüllt wurde, die berichtete Anfallshäufigkeit (gesamt), die Anzahl an Anfällen, welche mit einem Bewusstseinsverlust einhergingen, und der Schweregrad des schwersten Anfalls (auf der gleichen Skala wie im Patiententagebuch mit Werten von 1 bis 10). Darüber hinaus wird die Anfallsart des schwersten Anfalls

vom ärztlichen Studienpersonal retrospektiv bestimmt (fokal mit intaktem Bewusstsein; fokal mit beeinträchtigtem Bewusstsein; fokal mit sekundärer Generalisierung; generalisiert; unbekannter Beginn; nicht klassifiziert; nicht zutreffend; andere) sowie alle aufgetretenen Anfallsarten.

Zu Baseline wurde an Tag 1, Zyklus 1 ein Assessment der Anfallsaktivität (Häufigkeit, Schwere, Anfallsart) innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn der Studienbehandlung durch das ärztliche Studienpersonal mittels retrospektiver Befragung der Patientinnen und Patienten durchgeführt. Die Erhebung der epileptischen Anfälle endet mit dem Ende der Studienbehandlung.

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU eine vergleichende Analyse der Studienarme bezüglich der „Rate epileptischer Anfälle pro Personenjahr“ heran und eine ergänzende Analyse zur „Rate epileptischer Anfälle pro Personenjahr bei Personen mit mindestens einem epileptischen Anfall zu Baseline oder während der Behandlung mit der Studienmedikation“.

Bewertung

Die Operationalisierung der Erhebung ist nur teilweise nachvollziehbar. Das Tagebuch liegt nicht vor. Ein vorheriges Training oder eine Anleitung zum standardisierten Vorgehen beim Ausfüllen ist nicht beschrieben.

Es ist darüber hinaus unklar, inwiefern sich die Erhebung von epileptischen Anfällen mittels Patiententagebuch von der Erhebung epileptischer Anfälle im Rahmen der Sicherheit unterscheidet (s. Abschnitt „Validität“).

In den Auswertungen ist beschrieben, dass die „Baseline-Erhebung“ zu „Tag 1, Zyklus 1“ der Studienmedikation stattgefunden hat. In den Auswertungen werden unterschiedliche Werte für die Anfallsaktivität zu „Baseline“ und zu „Visite 1“ angegeben (z. B. beträgt der Rücklauf im Vorasidenib-Arm 96 % zu Baseline und 97 % zu Visite 1 und im Placebo-Arm 93 % bzw. 98 %, die Anzahl an Personen mit mindestens einem Anfall beträgt zu Baseline 20 in jedem Studienarm und zu Visite 1 23 im Vorasidenib- und 24 Placebo-Arm (s. Tabelle 23).

Da die Erhebungen für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ jeweils zu den Visiten an Tag 1 eines Zyklus stattfinden sollten, beginnend mit „Zyklus 1“, ist unklar, inwiefern sich Visite 1 von der Baseline unterscheidet. Bei den anderen patientenberichteten Endpunkten („EQ-5D-VAS“ und „FACT-Br“, s. unten) ist die Erhebung zu Zyklus 1 jeweils mit der „Baseline-Erhebung“ gleichgesetzt.

Patientenrelevanz

Für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ sind im Studienprotokoll verschiedene Operationalisierungen vorgesehen.

Häufigkeit und Schweregrad epileptischer Anfälle werden als patientenrelevante Operationalisierungen des Endpunkts entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Das Patiententagebuch ist den Unterlagen nicht zu entnehmen. Es werden keine Untersuchungen genannt, die die Reliabilität und Validität der subjektiven Einschätzung der Patientinnen und Patienten des Schweregrads der Anfälle und von Bewusstseinsverlust belegen. Die Validität der retrospektiven Einschätzung der Anfallsarten durch das ärztliche Studienpersonal ist ebenfalls unklar.

Zur Erhebung der Anfallshäufigkeit mittels Patiententagebüchern berichten mehrere Studien, dass Patientinnen und Patienten mit Epilepsie die Anzahl der tatsächlich aufgetretenen Anfälle (gemessen mittels EEG oder Kameraaufnahmen) unterschätzen [3, 10]. Allerdings wird darauf verwiesen, dass diese Unterschätzung vor allem dadurch zu erklären ist, dass nicht alle Anfälle von den Patientinnen und Patienten wahrgenommen werden. Aufgrund des kurzen Erinnerungszeitraums (Einträge jeweils für den Vortag) wird von einer grundsätzlich adäquaten Erfassung der Häufigkeit wahrgenommener Anfälle ausgegangen.

Die Auswertungen der epileptischen Anfälle basieren nicht unmittelbar auf den Angaben aus den Patiententagebüchern, sondern auf der studienärztlich dokumentierten Anfallshäufigkeit bei jeder Follow-up-Visite. Es sind keine Angaben zur Anzahl der Tage verfügbar, an denen das Tagebuch von den Patientinnen und Patienten nicht ausgefüllt wurde, weshalb die Vollständigkeit der Tagebucheinträge unklar ist. Es liegen zwar Angaben zu Rücklaufquoten der studienärztlich dokumentierten Fragebögen je Visite im Dossier vor (s. Tabelle 23), jedoch fehlen Kriterien bezüglich der Vollständigkeit der Tagebucheinträge als Voraussetzung für eine Dokumentation durch das Prüfpersonal. Es ist nicht auszuschließen, dass die berichteten Studienergebnisse teilweise auf unvollständigen Tagebucheinträgen und retrospektiven Einschätzungen der Patientinnen und Patienten im Verlauf des Gesprächs mit dem ärztlichen Studienpersonal während den Studienvisiten beruhen. Inwieweit dieser Aspekt die Validität der Erfassung der Häufigkeit der epileptischen Anfälle beeinflusst, kann aufgrund fehlender Angaben zur Vollständigkeit der Tagebucheinträge nicht beurteilt werden.

Die Validität der retrospektiven Baseline-Erhebung ist fraglich. Der pU führt nicht aus, inwieweit die Häufigkeit epileptischer Anfälle retrospektiv über einen 30-Tage-Zeitraum valide erfasst werden kann.

Die vom pU im Dossier dargelegten Ergebnisse zeigen, dass die Anzahl der Personen mit mindestens einem epileptischen Anfall als „Wirksamkeitsendpunkt“ mehr als doppelt so hoch war, wie die Anzahl der Personen mit mindestens einem epileptischen Anfall, der als UE klassifiziert wurde. Es ist möglich, dass nur erstmalige epileptische Anfälle sowie eine sich verschlechternde Anfallsaktivität bei den UE berücksichtigt wurden. Kriterien für die Einordnung eines epileptischen Anfalls als „UE“ oder „kein UE“ sind nicht beschrieben.

Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Erhebung und Auswertung sowie weiterer Unsicherheiten bezüglich der Robustheit der Ergebnisse der vorgelegten Analysen wird der Endpunkt ergänzend dargestellt. Limitationen der vorgelegten Auswertung dieses Endpunkts werden in Kapitel 2.4 dargelegt.

Allgemeiner Gesundheitszustand

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Mit der visuellen Analogskala des EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D-VAS) schätzen Personen bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein; ein Wert von 0 entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Die EQ-5D-VAS wird zu Baseline, danach alle 3 Monate und ab Zyklus 37 alle 6 Monate erhoben, bis zum Behandlungsende (s. Tabelle 6).

Die Änderung des allgemeinen Gesundheitszustands unter der Studienbehandlung gemessen mittels EQ-5D-VAS wurde für das Dossier operationalisiert als „Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten der ersten Verschlechterung der EQ-5D-VAS um mindestens 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

PGI-C

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund der ungeeigneten Operationalisierung der Responseschwelle nicht berücksichtigt. Zudem wird der allgemeine Gesundheitszustand ebenfalls über die EQ-5D-VAS erfasst und die Erfassung mittels EQ-5D-VAS als geeigneter eingeschätzt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Patient Global Impression 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“).

Der PGI-C wird ab Zyklus 4 alle 3 Monate erhoben und ab Zyklus 37 alle 6 Monate bis zum Behandlungsende (s. Tabelle 6)

Die Änderung des allgemeinen Gesundheitszustands unter der Studienbehandlung gemessen mittels PGI-C wurde für das Dossier als „Response“ operationalisiert; ein „PGI-C-Responder“ wurde definiert als eine Patientin oder ein Patient ohne Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert (nur Verbesserung oder keine Veränderung).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur teilweise nachvollziehbar. Es ist nicht beschrieben, über welchen Zeitraum das Responder-Kriterium analysiert wurde. Es wird davon ausgegangen, dass nur Patientinnen und Patienten, die über den gesamten Erhebungszeitraum keine subjektive Verschlechterung ihres allgemeinen Gesundheitszustands angaben, als „Responder“ gewertet wurden. Vor dem Hintergrund der fehlenden Präspezifizierung der Analyse und der Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen, wird die gewählte Responderanalyse als inadäquat bewertet.

Patientenrelevanz und Validität

Die Einschätzung der Patientinnen und Patienten zur Veränderung des jeweils eigenen allgemeinen Gesundheitszustands ist grundsätzlich als patientenrelevant zu bewerten.

Neben den Limitationen bei der Erhebung und Auswertung des Endpunkts besteht ein zentrales methodisches Problem bei der Erfassung der subjektiven Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands darin, dass bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung die Befragten in der Lage sein müssen, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchzuführen. Ob dies zuverlässig möglich ist, erscheint fraglich. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Einschätzungen von Veränderungen größtenteils der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst wird. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist [17, 18, 19]. Dies scheint für die vorliegende Erhebung relevant zu sein, da Teilnehmende mit zunehmender Studiendauer über mehrere Monate (mediane Beobachtungszeit in beiden Studienarmen: über ein Jahr; s. Tabelle 9) zurückblicken müssen, um sich an ihren Gesundheitszustand zu Beginn der Studienteilnahme zu erinnern.

Die Validität des PGI-C wird aufgrund der oben beschriebenen methodischen Problematik als unklar bewertet. Für die Nutzenbewertung wird in der vorliegenden Konstellation davon ausgegangen, dass die EQ-5D-VAS Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustands valider erfasst.

Krankheitssymptomatik mittels PGI-S und PGI-F

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik mittels PGI-S und PGI-F“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund des zu hohen Anteils an fehlenden Werten zu Baseline nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

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

Der „Patient Global Impression of Severity“ (PGI-S) zielt auf die Erfassung der wahrgenommenen Schwere der Symptome ab. Dabei werden 3 Fragen gestellt zu Gliom-Symptomen, neurokognitiven Funktionen und epileptischen Anfällen. Die Bewertung durch die Patientinnen und Patienten erfolgt auf einer 4-Punkte-Skala von „keine“ bis „schwer“.

Der PGI-F und der PGI-S werden zu Baseline, danach alle 3 Monate und ab Zyklus 37 alle 6 Monate bis zum Behandlungsende erhoben (s. Tabelle 6).

Die Änderung der Krankheitssymptomatik unter der Studienbehandlung gemessen mittels PGI-F wurde für das Dossier als „Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf mindestens 3 Punkte (häufige Anfälle)“ operationalisiert.

Die Änderung der Krankheitssymptomatik unter der Studienbehandlung gemessen mittels PGI-S wurde für das Dossier als „Zeit bis zur ersten Verschlechterung auf 3 Punkte (schwere Symptomatik)“ operationalisiert.

Bewertung

Inhaltlich kann die Operationalisierung für die Schwere der Gliom-Symptomatik und der neurokognitiven Funktion nicht beurteilt werden, da die beiden entsprechenden Fragen des PGI-S nicht im Wortlaut vorliegen und unklar ist, welche Symptomatik von den Patientinnen und Patienten eingeschätzt werden soll.

Die Operationalisierung des PGI-F und des PGI-S zu epileptischen Anfällen ist nachvollziehbar.

Die Begründung der gewählten Responseschwelle ist in der vorliegenden Studie bei einer medianen Lebenserwartung von über 7 Jahren [2, 5] und langsam fortschreitender Krankheitssymptomatik bei nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1- oder IDH-2 Mutation nicht nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Grundsätzlich wird von einer validen Erfassung der Schwere der Krankheitssymptomatik durch den PGI ausgegangen. Gliome allerdings gehen mit einer Reihe von Symptomen einher und neurokognitive Funktionen sind vielfältig. Da die beiden Fragen des PGI-S zu Gliom-Symptomatik und neurokognitive Funktion im Wortlaut nicht vorliegen, kann nicht beurteilt werden, ob die Fragen die zugrunde liegenden Konstrukte valide erfassen.

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 Patientinnen und Patienten von Beginn an ausgefüllt werden. So liegen zu Baseline lediglich Angaben von 14 % (Vorasidenib-Arm) bzw. 10 % (Placebo-Arm) der Teilnehmenden vor. Zum Behandlungsende lag der Rücklauf,

bezogen auf das FAS, bei 10 % (Vorasidenib-Arm) bzw. 24 % (Placebo-Arm). Eine valide Bewertung der Veränderung der Krankheitssymptomatik anhand des PGI-S und PGI-F ist somit nicht möglich.

Neurokognitive Funktion mittels Cogstate Battery Tests

Der Endpunkt „Neurokognitive Funktion mittels Cogstate Battery Tests“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der pU gibt an, dass die neurokognitive Funktion der Patientinnen und Patienten in der Studie INDIGO anhand von fünf Tests aus der Cogstate-Testbatterie untersucht wurde. Die Cogstate-Testbatterie ist ein neuropsychologisches Testverfahren und dient der computerbasierten Testung kognitiver Funktionen. Die Cogstate-Testbatterie besteht aus insgesamt neun Tests, aus denen eine indikationsspezifische Testbatterie zusammengestellt werden kann. Für die Studie INDIGO wurden der „International Shopping List Test“ (verbales Lernen), der „Detection Test“ (psychomotorische Funktion), der „One Back Test“ (Arbeitsgedächtnis), der „Identification Test“ (Reaktionszeit) und der „Groton Maze Learning Test“ (exekutive Funktion) ausgewählt. Während das Prinzip jedes der fünf Tests im Dossier erklärt wird, wird jedoch keine Rationale für die Auswahl der Tests für die Studie INDIGO dargelegt. Angaben zu den Spannen der Skalen oder Punktwerten, die pro Test erreicht werden können, sowie Angaben zur Auswertung der Tests fehlen in den vorliegenden Unterlagen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist nicht ersichtlich, weshalb die fünf genannten Tests der Cogstate-Testbatterie ausgewählt wurden. Zudem sind das Scoring und die Auswertung der Tests nicht hinreichend beschrieben.

Patientenrelevanz

Die neurokognitive Funktion wird als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Für die vom pU ausgewählte Testbatterie liegen im Anwendungsgebiet keine Validierungsstudien vor. Der pU referenziert zwei Studien, welche die Validität der Cogstate-Testbatterie im Anwendungsgebiet zeigen sollen. Eine der beiden Studien (Patel et al. (2017)) wurde bei Patientinnen mit Brustkrebs durchgeführt; aufgrund mangelnder Ähnlichkeit des Anwendungsgebiets wird diese Studie jedoch hier nicht weiter diskutiert [20]. In der zweiten vom pU zitierten Studie von Field et al. (2021) wurden bei 122 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem Glioblastom der „Detection Test“, der „Identification Test“, der „One Back Test“ und der „One Card Learning Test“ (nicht in der Studie INDIGO eingesetzt) angewandt [9]. Als Vergleichstest wurde der „Mini-Mental State Examination“ (MMSE) herangezogen. Die Korrelationen zwischen der Cogstate-Testbatterie und dem MMSE waren moderat. Es wurde eine weitere Studie von Cerhan et al. (2019) identifiziert, welche die Konstruktvalidität einer ausgewählten Cogstate-Testbatterie (Detection Test, Identification Test, One Card Learning Test, Groton Maze Test) anhand einer relativ kleinen Stichprobe von 39 Patientinnen und Patienten mit Glioblastom Grad 3–4 untersuchte [4]. Bei dieser Studie stellten sich die konventionellen (Paper-Pencil) Tests als änderungssensitiver als die Cogstate-Testbatterie heraus und die Konstruktvalidität der Cogstate-Testbatterie konnte nur teilweise bestätigt werden.

Die beiden Populationen in den Studien von Field et al. (2021) und Cerhan et al. (2019) weichen hinsichtlich Malignitätsgrad und Vorbehandlung von der Population der Studie INDIGO ab, womit die Validität der Cogstate-Testbatterie im Anwendungsgebiet der Studie INDIGO mit Unsicherheit

behaftet ist. Zudem wurde der „International Shopping List Test“ in keiner der beiden Studien untersucht; der „Groton Maze Test“ wurde in der Studie von Field et al. (2021) als nicht durchführbar eingeschätzt und bei Patel et al. (2017) konnten rund 15 % der Teilnehmenden den Test nicht bewältigen.

In der Gesamtschau ist die Validität der vom pU ausgewählten Tests der Cogstate-Testbatterie im Anwendungsgebiet nicht hinreichend belegt.

2.3.3 Lebensqualität

FACT-Br

Der Endpunkt „FACT-Br“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain“ (FACT-Br; Version 4) setzt sich aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) und dem FACT-BrS, einer Subskala für primäre Gehirntumore, zusammen.

Der FACT-G ist der generische Kernfragebogen des „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement“ (FACIT) und misst die Beeinträchtigungen der Lebensqualität bei Personen mit chronischen Krankheiten in 4 Domänen mit insgesamt 27 Items:

- Physisches Wohlbefinden (PWB): 7 Items (0–28 Punkte)
- Soziales Wohlbefinden (SWB): 7 Items (0–28 Punkte)
- Emotionales Wohlbefinden (EWB): 6 Items (0–24 Punkte)
- Funktionales Wohlbefinden (FWB): 7 Items (0–28 Punkte)

Die Subskala für primäre Hirntumore (FACT-BrS) bildet für das Krankheitsbild typische Konstrukte ab, u. a. Konzentrationsfähigkeit, exekutive Funktionen, Sehen, Hören, Gedächtnis, epileptische Anfälle: 23 Items (0–92 Punkte).

Die Fragen beziehen sich auf die letzten 7 Tage. Zur Auswahl stehen ordinalskalierte Antworten (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = mäßig; 3 = ziemlich; 4 = sehr).

Aus den Antworten von FACT-G und FACT-BrS ergibt sich der FACT-Br-Gesamtscore (Spanne: 0–200), wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet. Ein Scoring der einzelnen Domänen erfolgt ebenfalls, wobei sich der FACT-G aus der Summe der Scores der Domänen PWB, SWB, EWB und FWB ergibt (0–108 Punkte). Gemäß SAP soll das Scoring entsprechend dem Manual erfolgen. Das Instrument bezieht sich auf die letzten 7 Tage und wird von den Patientinnen und Patienten selbst elektronisch oder auf Papier ausgefüllt.

Der FACT-Br wurde zu Baseline (Zyklus 1, Tag 1), an Tag 1 der Zyklen 2–4 und danach alle 3 Monate bis zum Behandlungsende erhoben (s. Tabelle 6).

Die Änderung der Lebensqualität unter der Studienbehandlung gemessen mittels FACT-Br wurde für das Dossier operationalisiert als „Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten der ersten Verschlechterung des FACT-Br um mindestens 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline“. Dies entspricht einer Verschlechterung

- um ≥ 30 Punkte des FACT-Br-Gesamtscore,
- um $\geq 16,2$ Punkte der FACT-G-Subskala,
- um $\geq 13,8$ Punkte der FACT-BrS-Subskala.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Beim FACT-G handelt es sich um ein etabliertes, valides und zuverlässiges generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung. Der FACT-Br wurde anhand von Daten von 101 Patientinnen und Patienten mit primären Hirntumoren validiert [26]. Zudem wurden die Reliabilität und Validität des FACT-Br in einer einarmigen Studie mit 40 Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen untersucht [24]. Basierend auf diesen beiden Studien kann der FACT-Br im vorliegenden Anwendungsgebiet als valides Instrument eingeschätzt werden.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels bei Patientinnen und Patienten, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbezogen angesehen wird oder nicht, z. B.:

- Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis, einschließlich eines klinisch bedeutsamen anormalen Laborbefunds, Symptoms oder einer Krankheit, das zeitlich mit der Anwendung eines Studienmedikaments im Zusammenhang steht.
- Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung (Verschlechterung in Ausprägung, Frequenz oder Schweregrad einer bestehenden Erkrankung).
- Wiederauftreten eines intermittierenden medizinischen Zustands (z. B. Kopfschmerz), der nicht zu Baseline bestand.
- Verschlechterung eines Laborwerts oder anderen klinischen Tests (z. B. EKG, Röntgenbild), die mit klinischen Anzeichen und Symptomen einhergeht, zu Modifizierung oder Absetzen der Studienbehandlung oder Begleitmedikation führt, medizinische oder chirurgische Intervention erfordert oder vom ärztlichen Prüfpersonal als klinisch bedeutsam eingeschätzt wird.
- UE, die mit einer protokollbezogenen Intervention zusammenhängen, inklusive solcher, die vor Zuweisung zur Studienbehandlung auftreten (z. B. invasive Prozeduren während der Screening-Phase wie eine Biopsie).

Nicht als UE betrachtet werden Krankheitsprogression oder Tod infolge einer Krankheitsprogression. Ereignisse, die eine Komplikation einer Krankheitsprogression darstellen, werden als UE betrachtet. Erfasst werden UE, die spontan oder als Antwort auf offene Fragen (z. B.: „Wie fühlen Sie sich?“) von den Patientinnen und Patienten berichtet werden oder die durch Beobachtung, körperliche Untersuchung oder andere diagnostische Prozeduren entdeckt wurden. Eine Erfassung der UE anhand von standardisierten Listen erfolgte nicht.

In der Screening-Phase, nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und vor Beginn der Studienbehandlung, sollten nur SUE (s. unten) erfasst werden.

Die Erfassung von allen UE, unabhängig vom Schweregrad, begann ab der ersten Dosis der Studienmedikation und endet 28 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments oder dem Beginn einer neuen Antikrebstherapie (s. auch Tabelle 6). Nach dem 28-tägigen

Sicherheits-Follow-up sollen nur noch SUE erfasst werden, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wird.

Die Kodierung der UE erfolgt gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 25.1, nach „Systemorganklasse“ und „Preferred Term“. Die Einstufung des Schweregrads erfolgt anhand der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 5.0.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind definiert als Ereignisse, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- tödlich;
- lebensbedrohlich;
- führt zu einer stationären Hospitalisierung oder einer Verlängerung einer Hospitalisierung;
- führt zu einer bleibenden oder signifikanten Behinderung;
- führt bei Nachkommen von Personen, die die Prüfsubstanz erhalten, zu einer kongenitalen Fehlbildung / einem Geburtsfehler;
- stellt anderweitig ein medizinisch bedeutsames Ereignis dar, welches medizinische Maßnahmen zur Verhinderung eines der vorgenannten Ereignisse erfordert.

Der pU legt für das deutsche Dossier Auswertungen zu folgenden Kategorien vor: UE (jeglichen Schweregrads); SUE; schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte; UE von besonderem Interesse. Des Weiteren werden die häufigen UE auf Basis von Systemorganklasse und Preferred Terms dargestellt.

UE von besonderem Interesse waren gemäß Studienprotokoll erhöhte Leber-Transaminasen mit CTCAE-Grad ≥ 2 .

Zusätzlich legt der pU Auswertungen zu den Gesamtraten der UE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung vor. Für diese Analysen wurde eine Liste mit UE nach Preferred Term erstellt, die als Symptomatik der Grunderkrankung auftreten können oder in Folge einer Progression der Grunderkrankung (s. Anhang).

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Die Definition der UE, die als Symptomatik der Grunderkrankung oder in Folge einer Progression der Grunderkrankung auftreten können, erfolgte post hoc ohne Begründung und ohne Darlegung des Vorgehens zur Auswahl und ist daher als nicht nachvollziehbar zu bewerten.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Die Einordnung epileptischer Anfälle als UE, die auch als explorativer Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurden, ist nicht eindeutig. Bei jeder Studienvsiste wurde auf Basis einer gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten vorgenommenen Auswertung der in den Patiententagebüchern festgehaltenen Anfallsaktivität die Häufigkeit, Schwere und Anfallsart der epileptischen Anfälle der vergangenen 30 Tage vom studienärztlichen Personal festgehalten und dokumentiert, ob ein epileptischer Anfall als „UE“ oder „kein UE“ vorlag (s. auch Kapitel 2.3.2). Über 50 % der Personen, die im Studienverlauf gemäß dem Wirksamkeitsendpunkt mindestens einen epileptischen Anfall hatten, hatten keinen epileptischen Anfall als UE. Es ist nicht beschrieben, nach welchen Kriterien diese Abgrenzung erfolgen sollte.

Der pU legt für das deutsche Dossier zusätzliche Auswertungen für die Gesamtraten der UE unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor. Die Festlegung dieser Ereignisse erfolgte post hoc und es liegt keine Begründung vor. Es ist unklar, welche UE als „Symptomatik

der Grunderkrankung“ betrachtet werden und welche als „Folge einer Progression der Grunderkrankung“. Die vorgelegte Liste (s. Anhang) enthält eine Reihe von Ereignissen, welche sowohl erkrankungsbezogen als auch als Folge einer Medikation auftreten können (z. B. Übelkeit, Kopfschmerzen etc.).

Aufgrund dieser Unsicherheiten ist die Validität der Operationalisierung der Gesamtraten der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung unklar. Demgegenüber enthält die alternative Operationalisierung der Gesamtraten der UE potentiell erkrankungsbezogene Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Gesamtraten der UE dargestellt und die „Gesamtraten der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung“ werden ergänzend dargestellt.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie INDIGO

Visite Endpunkt	SCR		Behandlungsphase 28-Tage-Zyklen								EoT ¹⁾	S- FU ²⁾	PFS- FU ³⁾	OS- FU ⁴⁾
			1		2		3	4- 12	13- 36	37+ ⁵⁾				
	T -84 bis -1	T -28 bis -1	T1 ⁶⁾)	T15 ⁶⁾	T1 ⁶⁾	T15 ⁶⁾	T1 ⁶⁾	T1 ⁶⁾	T1 ⁷⁾)	T1 ⁷⁾				
Gesamtüberleben			Fortlaufend											
Progressionsfreies Überleben ⁸⁾		x ⁹⁾						x ¹⁰⁾	x ¹⁰⁾	x ¹¹⁾	x		x	
Epileptische Anfälle ⁸⁾			x ¹²⁾		x		x	x	x	x	x			
EQ-5D-VAS			x					x ¹³⁾	x ¹³⁾	x ¹⁴⁾	x			
FACT-Br			x		x		x	x ¹³⁾	x ¹³⁾	x ¹⁴⁾	x			
Unerwünschte Ereignisse	x ¹⁵⁾		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x ¹⁶⁾		

¹⁾ Innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung.

²⁾ Bis 28 (+ 5) Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung oder 1 Tag vor Beginn einer nachfolgenden Antitumorthherapie.

³⁾ Bei Beendigung der Studienbehandlung aus anderen Gründen als bestätigter Krankheitsprogression oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung wird die Erhebung dieses Endpunkts im gleichen Turnus wie vor Beendigung der Studienbehandlung fortgeführt, bis zu einer bestätigten Krankheitsprogression.

⁴⁾ Telefonische Kontaktaufnahme alle 6 Monate ($\pm$ 4 Wochen) nach EoT zur Erhebung des Vitalstatus und nachfolgender Antitumorthapien (inklusive chirurgischer Eingriffe). Für Teilnehmende, welche noch das PFS-Follow-up durchlaufen, beginnt das OS-Follow-up nach Beendigung des PFS-Follow-up. Das OS-Follow-up endet 5 Jahre nach Randomisierung der letzten Person, Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende, je nachdem, was davon zuerst eintritt.

⁵⁾ Erhebung nur zu ungeraden Zyklen.

⁶⁾ $\pm$ 2 Tage.

⁷⁾ $\pm$ 5 Tage.

⁸⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁹⁾ Baseline-Tumorbeurteilung als Basis für die Beurteilung der Krankheitsprogression im Studienverlauf.

¹⁰⁾ Ab Zyklus 4, Tag 1, alle 3 Monate (84 ± 7 Tage).

¹¹⁾ Ab Zyklus 37 werden die Tumorbewertungen alle 6 Monate für die nächsten 2 Jahre und danach jährlich, bis zur bestätigten Krankheitsprogression, durchgeführt.

¹²⁾ Retrospektive Erfassung der Anfallsaktivität in den letzten 30 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung durch Befragung der Patientinnen und Patienten durch das ärztliche Studienpersonal.

¹³⁾ Erhebung alle 3 Monate, jeweils an Tag 1 eines Zyklus (Zyklus 4, 7, 10 usw.).

¹⁴⁾ Erhebung alle 6 Monate, jeweils an Tag 1 eines Zyklus (Zyklus 37, 42, 49 usw.).

¹⁵⁾ Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und vor Beginn der Studienbehandlung sollten nur SUE erfasst werden, die durch eine protokollbezogene Intervention verursacht wurden (z. B. Biopsie).

¹⁶⁾ Nach dem Sicherheits-Follow-up sollen nur noch SUE erfasst werden, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wird.

Abkürzungen: EoT: End of Treatment; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; FACT-Br: Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain; FU: Follow-up; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SCR: Screening; S-FU: Sicherheits-Follow-up; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T: Tag.

2.4 Statistische Methoden

Die finale Version (Version 2.0) des SAP ist datiert auf den 10.02.2021 (vor der ersten Interimsanalyse am 18.01.2022).

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, unabhängig davon, welche Behandlung die Person tatsächlich erhielt. Alle Wirksamkeitsendpunkte werden basierend auf dem FAS gemäß ITT-Prinzip ausgewertet.
- Safety Analysis Set (SAS, im Folgenden: Sicherheitspopulation): Alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Vorasidenib oder Placebo) erhalten haben. Patientinnen und Patienten, die ursprünglich dem Placebo-Arm zugeordnet waren und vor einem Treatment-Switch zu Vorasidenib mindestens eine Dosis Vorasidenib erhielten, werden dem Vorasidenib-Arm zugeordnet.

Datenschnitte

- Datenschnitt 1 vom 18.01.2022: Präspezifizierter Datenschnitt für eine Interims-(Futility-) Analyse des PFS nach 55 PFS-Ereignissen (geplant: 55 Ereignisse).
- Datenschnitt 2 vom 06.09.2022: Präspezifizierter Datenschnitt für eine Interimsanalyse zur Überlegenheit und Futility nach ca. 123 PFS-Ereignissen und nach Randomisierung aller Patientinnen und Patienten. Dieser Datenschnitt wurde für die Zulassung eingereicht; zu diesem Zeitpunkt waren 135 PFS-Ereignisse aufgetreten.
- Datenschnitt 3 vom 07.03.2023: Die Studie wurde am 07.03.2023 auf Empfehlung des „Independent Data Monitoring Committee“ (IDMC) aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit, basierend auf dem primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ und dem wichtigsten sekundären Endpunkt „Zeit bis zur nächsten Intervention“, entblindet. Grundlage für diese Entscheidung waren die Daten der 2. Interimsanalyse vom 06.09.2022.

Vom pU werden zur Ableitung des Zusatznutzens Auswertungen zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 für die Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

Für die Sicherheitsendpunkte zieht der pU lediglich Auswertungen zu einem 4. Datenschnitt heran:

- Datenschnitt 4 vom 06.09.2023: Nicht präspezifizierter Datenschnitt für die Sicherheitsendpunkte. Laut pU waren diese Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten von der European Medicines Agency (EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens gefordert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden analog zu Modul 4 des Dossiers die Auswertungen zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 für die Wirksamkeitsendpunkte herangezogen, da dies der längste Beobachtungszeitraum unter verblindeter Behandlung ist. Nach Entblindung hatten alle Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm die Möglichkeit in den Vorasidenib-Arm zu wechseln.

Für den 4. Datenschnitt vom 06.09.2023 liegt kein Studienbericht vor. Die Entscheidung des pU, Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten für das Dossier lediglich zum 4., nicht aber zum 3. Datenschnitt vorzulegen, ist nicht nachvollziehbar. Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit sollten prinzipiell basierend auf dem gleichen Datenschnitt ausgewertet werden.

Bezogen auf die Gesamtraten wurden im Vorasidenib-Arm zwischen 3. und 4. Datenschnitt lediglich 1–2 neue Fälle je UE-Kategorie erfasst. Nach Sichtung der Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zum 4. Datenschnitt, die ausschließlich für das deutsche Dossier erstellt wurden, wird nicht davon ausgegangen, dass Ereigniszeitanalysen zum 3. Datenschnitt abweichende Ergebnisse zeigen würden.

Eine Ausnahme stellt die Kategorie „Schwere UE“ dar. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts hatten 47 der Patientinnen und Patienten (28 %) im Vorasidenib-Arm und 26 (16 %) im Placebo-Arm ein schweres UE. Auch in dieser Kategorie ist im Vorasidenib-Arm zum 4. im Vergleich zum 3. Datenschnitt lediglich bei 2 zusätzlichen Personen ein schweres UE aufgetreten. Allerdings lag der Unterschied zwischen den Studienarmen in der „Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE“ zum 4. Datenschnitt knapp über der Grenze zur statistischen Signifikanz ($p = 0,0561$). Da keine Angaben darüber vorliegen, wann im Behandlungsverlauf diese beiden zusätzlichen Ereignisse auftraten, ist nicht auszuschließen, dass zum 3. Datenschnitt ein signifikanter Unterschied in der „Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE“ zwischen den beiden Behandlungsgruppen besteht.

Trotz dieser Unsicherheit wird für die Nutzenbewertung der 4. Datenschnitt für die Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

In der Studie INDIGO wurden im SAP die folgenden Subgruppenmerkmale für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Zeit bis zur nächsten Intervention“ sowie „Objektives Ansprechen“ präspezifiziert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 18 vs. 18 bis < 40 vs. 40 bis < 65 vs. ≥ 65 Jahre)
Gemäß SAP wurden aufgrund der geringen Fallzahl in den präspezifizierten Gruppen für das Dossier folgende Gruppen verglichen: < 40 vs. ≥ 40 Jahre
- Abstammung (asiatisch vs. schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)
Gemäß SAP wurden aufgrund der geringen Fallzahl in den präspezifizierten Gruppen für das Dossier folgende Gruppen verglichen: weiß vs. nicht weiß vs. nicht berichtet
- Ethnie (hispanisch/lateinamerikanisch vs. nicht hispanisch/lateinamerikanisch)
- 1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert)
- Tumorwachstum vor Behandlung (< 4 vs. 4 bis < 8 vs. ≥ 8 mm/Jahr)
Für das Dossier wurden folgende Gruppen verglichen: < 4 vs. ≥ 4 mm/Jahr
- Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm)
- Anzahl vorheriger Operationen (≤ 1 vs. ≥ 2)
- Art der letzten Operation (Komplettresektion vs. Teilresektion oder Biopsie)
- Zeit seit der letzten Operation bis Randomisierung (< 2 vs. 2 bis < 4 vs. ≥ 4 Jahre)
- Lokalisation des Tumors bei initialer Diagnose (frontal vs. nicht-frontal)

Post-hoc-Auswertungen

Im Dossier wurden post hoc zusätzliche Subgruppenanalysen für die oben genannten Merkmale zu weiteren vom pU für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte dargestellt (s. Tabelle 5).

Für die Endpunkte, bei denen wenige Ereignisse auftraten („Gesamtüberleben“, „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Dies wird als adäquat angesehen.

Bezüglich Krankheitsschwere und -stadium wurden vom pU keine gesonderten Subgruppenanalysen durchgeführt, da alle in die Studie INDIGO eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein IDH-mutiertes Gliom mit WHO-Grad 2 aufweisen mussten und bei Einschluss keine Indikation für eine sofortige Chemo- oder Radiotherapie bestehen durfte. Der Argumentation des pU wird gefolgt.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

In der Studie INDIGO wurden keine Imputationen für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte durchgeführt. Die Zensierungsgründe bei Ereigniszeitanalysen sind im Ergebnisteil bei den einzelnen Endpunkten aufgeführt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Responderanalysen zu den Endpunkten „Allgemeiner Gesundheitszustand“ und „Lebensqualität“ wurden post hoc für das deutsche Dossier durchgeführt.

Für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ waren gemäß SAP lediglich deskriptive Auswertungen vorgesehen. Für das deutsche Dossier legt der pU vergleichende Auswertungen lediglich für die „Rate epileptischer Anfälle pro Personenjahr“ vor; diese waren nicht präspezifiziert. Eine detaillierte Einschätzung dieser Auswertungen erfolgt im nächsten Abschnitt.

Vergleichende Auswertungen zur „Prävalenz epileptischer Anfälle unter Studienbehandlung (mindestens ein Anfall)“ legt der pU nicht vor.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Ereigniszeitanalysen

Die mediane Behandlungsdauer war bei der Studie INDIGO im Interventionsarm deutlich länger als im Kontrollarm: zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 betrug sie 17,9 Monate im Vorasidenib-Arm und 14,3 Monate im Placebo-Arm (s. Tabelle 9). Entsprechend unterschieden sich auch die Beobachtungsdauern bei den Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkten (s. Tabelle 9), da die Erhebung der Endpunkte nicht über den Behandlungsabbruch (+ 28 Tage Sicherheits-Follow-up) hinaus erfolgte (s. Tabelle 6). Post hoc durchgeführte Ereigniszeitanalysen werden als geeignetes Mittel angesehen, um die großen Unterschiede bei der medianen Beobachtungszeit zu adressieren.

Auswertungen zum Endpunkt „Epileptische Anfälle“

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU eine vergleichende Analyse der Studienarme bezüglich der „Rate epileptischer Anfälle pro Personenjahr“ heran. Die Raten in den Behandlungsgruppen werden mittels eines negativ binomialen Regressionsmodells geschätzt. Der geschätzte Behandlungseffekt (Rate Ratio) sowie das entsprechende 95%-Konfidenzintervall und der zweiseitige p-Wert werden präsentiert. Das Modell enthält die Anzahl an epileptischen Anfällen zu Baseline, die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsvariablen als fixe Effekte. Die individuell unterschiedliche Beobachtungszeit wird über die Offset-Variable im Modell berücksichtigt.

Die Studie ist laufend, zum 3. Datenschnitt hatten 26 % im Vorasidenib- und 56 % im Placebo-Arm die Studienbehandlung abgebrochen. Dies führt zu unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen mit einer tendenziell längeren Beobachtungszeit der Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm.

Ab Visite 12 (von maximal 35 Visiten) im Placebo-Arm und ab Visite 16 (von maximal 38 Visiten) im Vorasidenib-Arm wurden weniger als 70 % der Patientinnen und Patienten bezüglich epileptischer Anfälle noch beobachtet.

Zu Visite 38 wurde bei keiner Person im Placebo-Arm und bei 1 Patientin/Patient im Vorasidenib-Arm die Anzahl der epileptischen Anfälle erfasst. Der Offset im Modell berücksichtigt die Beobachtungszeit.

Eine valide Schätzung der Ereignisraten setzt voraus, dass die Wahrscheinlichkeit für epileptische Anfälle unabhängig von der Beobachtungszeit ist. Da in der vorliegenden Studie die mediane Zeit

seit Diagnosestellung bis Studieneinschluss bereits über 30 Monate betrug (s. Tabelle 10), bei Studieneinschluss epileptische Anfälle kontrollierbar sein mussten und die mediane Beobachtungsdauer 17,6 (Vorasidenib-Arm) bzw. 13,9 (Placebo-Arm) Monate betrug (s. Tabelle 9), wird für den Beobachtungszeitraum der Studie INDIGO keine veränderte Wahrscheinlichkeit für die Auftretenshäufigkeit epileptischer Anfälle angenommen.

Das vorgelegte negativ binomiale Regressionsmodell adjustiert für die Anzahl der epileptischen Anfälle zu Baseline, die sich zwischen den Studienarmen unterschied. Allerdings ist die Validität der Baseline-Erhebung fraglich, da die Anfallshäufigkeit retrospektiv über einen 30-Tage-Zeitraum erfasst wurde, und es ist unklar, wie sich der Erhebungszeitpunkt „Baseline“ von der Erhebung zu „Visite 1“ unterscheidet (s. Kapitel 2.3.2). Darüber hinaus zeigt die deskriptive Analyse der Anfallshäufigkeit, dass vermutlich einige wenige Patientinnen und Patienten extreme „Ausreißerwerte“ aufweisen. Die Robustheit der statistischen Analyse wurde vor dem Hintergrund der vermuteten extremen Werte einzelner Personen nicht ausreichend nachgewiesen. Zudem ist wegen des hohen Anteils an Personen ohne epileptische Anfälle (und der fehlenden Präspezifizierung) unklar, ob das negativ binomiale Regressionsmodell die optimale Analyse in der vorliegenden Datensituation darstellt. Aus diesem Grund werden zusätzliche Sensitivitätsanalysen als notwendig angesehen.

Als Sensitivitätsanalyse wurde vom pU eine stetige Analyse mittels MMRM und standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet. Diese liegt allerdings nur für den 2. Datenschnitt vom 06.09.2022 vor, da das Modell zum 3. Datenschnitt nicht konvergierte. Ferner wurde die Anfallshäufigkeit zu Baseline anders erhoben als zu den Follow-up-Visiten (s. Kapitel 2.3.2), weshalb Veränderungen in der Anfallshäufigkeit unter Studienbehandlung im Vergleich zu Baseline nicht valide geschätzt werden können.

Zusätzlich legt der pU eine ergänzende Analyse zur „Rate epileptischer Anfälle pro Personenjahr bei Personen mit mindestens einem epileptischen Anfall zu Baseline“ oder während der Behandlung mit der Studienmedikation vor. Diese Auswertung betrachtet lediglich eine Teilpopulation des FAS und wird daher als nicht adäquat eingeschätzt.

Mögliche geeignete Sensitivitätsanalysen könnten die Darstellung der Rate Ratios zu z. B. früheren Zeitpunkten und ggf. die Anwendung von Zero-Inflated negativ Binomialmodellen sein. Um beurteilen zu können, inwieweit der beobachtete Unterschied zwischen den Studienarmen durch wenige extreme Werte, also Patientinnen und Patienten mit einer sehr hohen Anfallshäufigkeit, getragen wird, sollte eine graphische Darstellung der Anfallshäufigkeit je Visite (mittels Streudiagramm oder Histogrammen) dargelegt werden, und ggf. eine entsprechende Sensitivitätsanalyse. Ebenfalls sollte die Gesamtzahl der Personenjahre berichtet werden.

Auswertungen zu den Endpunkten „Allgemeiner Gesundheitszustand“ und „Lebensqualität“

Die post hoc für das Dossier durchgeführten Responderanalysen mit einer Responseschwelle von $\geq 15\%$ für die Endpunkte „Allgemeiner Gesundheitszustand“ (erhoben mittels EQ-5D-VAS) und „Lebensqualität“ (erhoben mittels FACT-Br) werden grundsätzlich als adäquat angesehen.

Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien (KPS-Score für erkrankte Personen ≥ 16 Jahre oder LPPS-Score für erkrankte Personen < 16 Jahre von $\geq 80\%$, keine Steroid-Einnahme für klinische Anzeichen oder Symptome, keine Indikation für sofortige Chemo- oder Strahlentherapie) wird von einem allgemein guten Funktionsstatus der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Baseline ausgegangen. Allmähliche Verschlechterungen im Verlauf der Erkrankungen sind erwartbar, eine Heilung ist nicht möglich. Daher werden Responderanalysen zur „Verschlechterung“ als relevant angesehen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie INDIGO

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
INDIGO							
3. Datenschnitt ¹⁾	Ja	Ja	Ja	Ja	Unklar ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Unklar
4. Datenschnitt ²⁾	Ja	Ja	Nein ³⁾	Nein ³⁾	Unklar ⁴⁾	Ja ^{5), 6)}	Unklar

¹⁾ Der pU legt zu diesem Datenschnitt (07.03.2023) lediglich Auswertungen für die Wirksamkeitsendpunkte vor.

²⁾ Der pU legt zu diesem Datenschnitt (06.09.2023) lediglich Auswertungen für die Sicherheitsendpunkte vor.

³⁾ Die Studie wurde am 07.03.2023 (3. Datenschnitt) nach Empfehlung des IDMC aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit entblindet. Erhebungen nach diesem Zeitpunkt erfolgten unverblindet. Dies betrifft überwiegend die Erhebungen zu den Sicherheitsendpunkten im Vorasidenib-Arm. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass für einen Teil der Patientinnen und Patienten die Erhebungen zum 28-Tage-Sicherheits-Follow-up nach Beendigung der Behandlung mit Placebo im Zuge der Entblindung ebenfalls unverblindet erfolgte.

⁴⁾ Der pU legt keine Auswertungen für die Sicherheitsendpunkte zum 3. Datenschnitt vor.

⁵⁾ Fehlende Angaben zur Begleitmedikation zum 3. und 4. Datenschnitt.

⁶⁾ Angaben zum Patientenfluss fehlen.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer; IDMC: Independent Data Monitoring Committee.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Datenschnitt als unklar eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden lediglich deskriptive Daten berichtet, weshalb keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene erfolgt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie INDIGO

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität					
Epileptische Anfälle (ergänzend)	Ja	Nein ¹⁾	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Hoch
EQ-5D-VAS	Ja	Nein ⁴⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Lebensqualität					
FACT-Br	Ja	Nein ⁵⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Sicherheit					
Schwere UE (Gesamtrate, SOC/PT)	Nein ⁶⁾	Nein ⁷⁾⁸⁾	Nein	Ja ⁹⁾	Hoch
SUE (Gesamtrate, SOC/PT)	Nein ⁶⁾	Nein ⁷⁾⁸⁾	Nein	Ja ⁹⁾	Hoch
Abbruch wegen UE (Gesamtrate)	Nein ⁶⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig ¹⁰⁾
UE, jeglichen Schweregrads (SOC/PT)	Nein ⁶⁾	Nein ⁷⁾⁸⁾	Nein	Ja ⁹⁾	Hoch

¹⁾ Ab Visite 12 (von maximal 35 Visiten) im Placebo-Arm und ab Visite 16 (von maximal 38 Visiten) im Vorasidenib-Arm war der Rücklauf < 70 % bezogen auf das FAS. Ab Visite 11 konstant Unterschiede im Rücklauf > 5 % zwischen den Studienarmen bezogen auf das FAS (der Rücklauf war jeweils höher im Vorasidenib-Arm. Der Rücklauf zu EoT ist nicht berichtet. Es ist nicht auszuschließen, dass der Rücklauf zu EoT zwischen den Studienarmen unterschiedlich war (s. Endpunkte „EQ-5D-VAS“ und „FACT-Br“).

²⁾ Es waren keine vergleichenden Analysen laut SAP geplant. Die im Dossier dargestellten Analysen zu „Rate epileptischer Anfälle pro Person/Jahr“ waren nicht präspezifiziert und sind nicht im Studienbericht enthalten. Alternative Auswertungen sind denkbar (s. Kapitel 2.4).

³⁾ Potentiell informative Zensierung aufgrund Beendigung der Beobachtung bei Beendigung der Studienbehandlung. Ab Visite 16 konstant Unterschiede im Rücklauf > 5 % zwischen den Studienarmen bezogen auf das FAS (der Rücklauf war jeweils höher im Vorasidenib-Arm).

⁴⁾ Ab Visite 13 (letzte Visite 36 im Placebo-Arm bzw. 37 im Vorasidenib-Arm) war der Rücklauf < 70 % in beiden Behandlungsarmen bezogen auf das FAS. Zu EoT lag der Rücklauf im Vorasidenib-Arm bei 60 % vs. 73 % im Placebo-Arm.

⁵⁾ Ab Visite 13 (letzte Visite 36 im Placebo-Arm bzw. 37 im Vorasidenib-Arm) war der Rücklauf < 70 % in beiden Behandlungsarmen bezogen auf das FAS. Zu EoT lag der Rücklauf im Vorasidenib-Arm bei 62 % vs. 74 % im Placebo-Arm.

⁶⁾ Die Studie wurde nach dem 3. Datenschnitt entblindet. Es wird nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten „Schwere UE“, „SUE“ und „Abbruch wegen UE“ infolge der Entblindung ausgegangen.

⁷⁾ Potentiell informative Zensierung aufgrund Beendigung der Beobachtung bei Beendigung der Studienbehandlung.

⁸⁾ Informative Zensierung im Placebo-Arm bei Entblindung der Studie. Sicherheitsdaten wurden zwischen 3. und 4. Datenschnitt für den Placebo-Arm nicht weiter ausgewertet.

⁹⁾ Keine Zensierungsgründe berichtet.

¹⁰⁾ Trotz niedrigen Verzerrungspotentials wird für den Endpunkt von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit aufgrund von konkurrierenden Ereignissen ausgegangen, da Protokoll-gemäß ein Abbruch der Studienbehandlung aus anderen Gründen möglich war, und diese vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten konnten. Mögliche Abbruchgründe waren Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod, je nachdem, was früher auftrat.

Abkürzungen: EoT: End of Treatment; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; FACT-Br: Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; PT: Preferred Term; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie INDIGO, Datenschnitte vom 07.03.2023 (Wirksamkeitsendpunkte) und vom 06.09.2023 (Sicherheitsendpunkte)

Studie INDIGO Allgemeine Angaben	DS 3 vom 07.03.2023		DS 4 vom 06.09.2023	
	Vorasidenib (N = 168)	Placebo (N = 163)	Vorasidenib (N = 168)	Placebo (N = 163)
Analysepopulation, n (%)				
FAS ¹⁾	168 (100)	163 (100)	168 (100)	163 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾	167 (99,4)	163 (100)	167 (99,4)	163 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	44 (26,2)	91 (55,8)		
Aufgrund von:				
UE	7 (4,17)	2 (1,23)		
Zentral bestätigte radiologische Krankheitsprogression	31 (18,5)	77 (47,2)	k. A.	k. A.
Klinische Progression ohne radiologische Progression ²⁾	0 (0)	1 (0,61)		
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (0,60)	2 (1,23)		
Entzug der Einverständniserklärung	5 (3,00)	7 (4,29)		
Andere	0 (0)	2 (1,23)		
Abbruch der Teilnahme an der Studie, n (%)				
Tod	1 (0,60)	0 (0)	k. A.	k. A.
Entzug der Einverständniserklärung	6 (3,57)	4 (2,45)		
Mediane Behandlungsdauer ³⁾ in Monaten (min; max)	17,9 (1,0; 35,8)	14,3 (0,6; 32,2)	23,1 (1,0; 41,9)	14,7 (0,6; 32,4)
Mediane Beobachtungsdauer in Monaten (min; max)				
Gesamtüberleben	19,8 (1,9; 35,9)	20,2 (1,3; 36,0)		
Epileptische Anfälle	17,6 (1,0; 35,0)	13,9 (1,0; 32,1)		
Allgemeiner Gesundheitszustand	16,7 (1,9; 33,2)	13,8 (2,9; 30,4)		
Lebensqualität	16,6 (1,0; 33,2)	13,7 (1,0; 30,4)		
Sicherheit ³⁾	k. A.	k. A.	23,1 (1,9; 41,9)	15,3 (1,3; 33,3)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Gemäß Studienprotokoll war ein Abbruch der Studienbehandlung nur vorgesehen bei zentraler Bestätigung einer Krankheitsprogression.

³⁾ Für die Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: DS: Datenschnitt; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Obwohl keine Angaben zur Disposition der Studienteilnehmenden zum 4. Datenschnitt gemacht werden, wird davon ausgegangen, dass alle Studienteilnehmenden aus dem Placebo-Arm nach dem 3. Datenschnitt, dem Zeitpunkt der Entblindung der Studie, die Behandlung mit Placebo (mit allenfalls geringer Verzögerung) abbrachen (s. Angaben zur medianen Behandlungsdauer in Tabelle 9).

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)

Studie INDIGO Charakterisierung der Studienpopulation	Vorasidenib (N = 168)	Placebo (N = 163)
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	40,9 (10,5) 40,5 (21; 71)	39,8 (9,5) 39,0 (16; 65)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> < 16 16 bis < 18 18 bis < 40 40 bis < 65 ≥ 65	0 (0) 0 (0) 76 (45,2) 90 (53,6) 2 (1,2)	0 (0) 1 (0,6) 87 (53,4) 74 (45,4) 1 (0,6)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	101 (60,1) 67 (39,9)	86 (52,8) 77 (47,2)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> weiß nicht weiß nicht berichtet	125 (74,4) 10 (6,0) 33 (19,6)	132 (81,0) 10 (6,1) 21 (12,9)
<i>Region, n (%)</i> Westeuropa Nordamerika Rest der Welt	57 (33,9) 86 (51,2) 25 (14,9)	40 (24,5) 107 (65,6) 16 (9,8)
<i>BMI (kg/m²)</i> MW (SD) Median (min; max)	26,8 (5,75) 25,9 (17,6; 60,3)	26,5 (5,89) 25,5 (17,7; 48,9)
<i>Histomorphologischer/Molekularpathologischer Subtyp, n (%)</i> Oligodendrogliom Astrozytom	88 (52,4) 80 (47,6)	84 (51,5) 79 (48,5)
<i>1p19q-Status¹⁾</i> kodeletiert nicht kodeletiert	88 (52,4) 80 (47,6)	84 (51,5) 79 (48,5)
<i>Homozygote Deletion von CDKN2A</i> vorhanden nicht vorhanden fehlende Werte	0 (0) 109 (64,9) 59 (35,1)	2 (1,2) 91 (55,8) 70 (42,9)
<i>Karnofsky Performance Status, n (%)</i> 100 90–80 70–60	90 (53,6) 77 (45,8) 1 (0,6)	87 (53,4) 76 (46,6) 0 (0)
<i>Zeit von der ersten Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	39,6 (28,9) 35,4 (11,9; 233,9)	37,5 (29,4) 29,6 (11,0; 230,1)
<i>Tumorgroße zu Baseline (cm), n (%)¹⁾</i> ≥ 2 < 2	139 (82,7) 29 (17,3)	137 (84,0) 26 (16,0)

Studie INDIGO Charakterisierung der Studienpopulation	Vorasidenib (N = 168)	Placebo (N = 163)
<i>Tumorstadium vor der Behandlung (mm/Jahr)</i> MW (SD) Median (min; max) Fehlende Werte, n (%)	2,17 (2,98) 1,95 (-4,8; 9,6) 112 (66,7)	2,79 (4,48) 2,00 (-7,9; 22,1) 95 (58,3)
<i>Tumorstadium vor der Behandlung (mm/Jahr), n (%)</i> < 4 4 bis < 8 ≥ 8 Fehlende Werte	N = 56 41 (24,4) 14 (8,3) 1 (0,6) 112 (66,7)	N = 68 46 (28,2) 16 (9,8) 6 (3,7) 95 (58,3)
<i>Anzahl vorherige Operationen aufgrund von Gliomen²⁾, n (%)</i> 0 1 ≥ 2	0 (0) 126 (75,0) 42 (25,0)	0 (0) 134 (82,2) 29 (17,8)
<i>Art der letzten Operation, n (%)</i> Komplettresektion Teilresektion oder Biopsie ³⁾	82 (48,8) 86 (51,2)	90 (55,2) 73 (44,8)
<i>Zeit von der letzten Operation bis zur Randomisierung (Monate)</i> MW (SD) Median (min; max)	31,9 (13,7) 30,2 (2,4; 62,4)	31,2 (15,5) 26,52 (10,8; 60)
<i>IDH-Mutation, n (%)</i> IDH1 positiv ⁴⁾ IDH2 positiv	163 (97,0) 5 (3,0)	152 (93,3) 11 (6,7)
<i>Epileptische Anfälle, n (%)</i> Antiepileptika-Behandlung zu Studienbeginn Medizinische Vorgeschichte Personen mit epileptischen Anfällen in der medizinischen Vorgeschichte Personen mit anhaltenden epileptischen Anfällen in der medizinischen Vorgeschichte ⁵⁾ Baseline ⁶⁾ Personen mit epileptischen Anfällen Häufigkeit epileptischer Anfälle Median (Q1; Q3) min; max	106 (63,5) 112 (66,7) 88 (52,4) 20 (11,9) 1,50 (1,00; 4,00) 1; 110	114 (69,9) 106 (65,0) 91 (55,8) 20 (12,3) 2,50 (1,00; 8,00) 1; 175
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS⁷⁾ zu Baseline</i> MW (SD)	81,1 (15,15)	82,3 (14,55)
<i>Lebensqualität mittels FACT-Br</i> FACT-Br-Gesamtscore ⁸⁾ , MW (SD)	158,2 (26,40)	158,8 (23,33)

¹⁾ Stratifizierungsfaktor.

²⁾ Im Studienprotokoll sind „Operationen aufgrund von Gliomen“ definiert als „Biopsie, Teilresektion oder Komplettresektion“.

³⁾ Entsprechende Angaben finden sich nicht im Studienbericht. Im Studienbericht sind alle Arten vorangehender Operationen aufgeführt (nicht nur die letzte). Demnach hatten 24 Personen (14 %) im Vorasidenib-Arm eine Biopsie, im Placebo-Arm waren dies 20 (12 %). Es ist nicht angegeben, wie viele Personen vor Studieneinschluss ausschließlich eine Biopsie, ohne Komplett- oder Teilresektion, hatten.

⁴⁾ 147 von 163 Personen (89,6 %) mit IDH1 R132 H-Mutation.

⁵⁾ Operationalisierung in Abgrenzung zur „Baseline“-Erhebung der Anzahl an Personen mit epileptischen Anfällen unklar.

⁶⁾ Retrospektive Erhebung der Anfallsaktivität innerhalb der 30 Tage vor Tag 1 des Beginns der Studienbehandlung durch das studienärztliche Personal.

⁷⁾ Wertebereich von 0 bis 100; höhere Werte bedeuten einen besseren Allgemeinzustand.

⁸⁾ Wertebereich von 0 bis 200; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; FACT-Br: Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain; IDH: Isocitrat-Dehydrogenase; MW: Mittelwert; Q1; Q3: 1. Quartil; 3. Quartil; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie INDIGO dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Den Unterlagen sind keine Angaben zur Begleitmedikation in der Studie INDIGO zum 3. oder 4. Datenschnitt zu entnehmen. Anhand der dokumentierten Begleitmedikation zum 2. Datenschnitt vom 06.09.2022 ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Eine abschließende Bewertung zum 3. Datenschnitt ist nicht möglich.

Zum 2. Datenschnitt erhielten 123 Patientinnen und Patienten (74 %) im Vorasidenib-Arm und 125 (77 %) im Placebo-Arm begleitend zur Studienbehandlung ein Antiepileptikum.

Folgetherapien

Tabelle 11: Folgetherapien; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)

Studie INDIGO Folgetherapie	Vorasidenib (N = 168) n (%)	Placebo (N = 163) n (%)
Erhalt einer Folgetherapie	28 (16,7)	78 (47,9)
Treatment-Switch zu Vorasidenib	0 (0)	70 (42,9)
Nachfolgende Therapie ohne Treatment-Switch	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 (0)
Ivosidenib	1 (0,6)	0 (0)
Lomustin, Procarbazin und Vincristin	2 (1,2)	0 (0)
Procarbazin	1 (0,6)	1 (0,6)
Procarbazin Hydrochlorid	2 (1,2)	0 (0)
Vincristin	1 (0,6)	1 (0,6)
Mindestens eine Operation	14 (8,3)	5 (3,1)
Astrozytom-Operation	1 (0,6)	0 (0)
Biopsie	1 (0,6)	0 (0)
Lobektomie	0 (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)

Studie INDIGO Folgetherapie	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 (0)	1 (0,6)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set.

3.2 Mortalität

In der Studie INDIGO trat bis zum 3. Datenschnitt am 07.03.2023 ein Todesfall im Vorasidenib-Arm auf, im Placebo-Arm wurde kein Todesfall dokumentiert.

3.3 Morbidität

Epileptische Anfälle (ergänzend dargestellt)

Gemäß der retrospektiven Erhebung zu Baseline hatten jeweils 20 Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen im Zeitraum von 30 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung mindestens einen epileptischen Anfall (s. Tabelle 10 und Tabelle 23).

Auch zu Visite 1 (Erhebungszeitpunkt unklar, s. Kapitel 2.3.2) und den Follow-up-Visiten war die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem epileptischen Anfall im vorangegangenen 28-Tage-Zyklus zwischen den Studienarmen ähnlich. Zu den einzelnen Follow-up-Visiten berichteten zwischen 1 und 24 Personen in jedem Studienarm (< 15 %) mindestens einen epileptischen Anfall aus dem vorangegangenen Zyklus (s. Tabelle 23).

Über den gesamten Beobachtungszeitraum war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem epileptischen Anfall ebenfalls ähnlich zwischen den Studienarmen und betrug ca. ein Drittel. Eine statistische Auswertung (inklusive Effektschätzer und p-Wert) wurde für diesen Vergleich nicht vorgelegt (s. Tabelle 12).

Die mediane Anfallshäufigkeit zu Baseline betrug 1,50 (Q1; Q3: 1,00; 4,00) im Vorasidenib-Arm und 2,50 (Q1; Q3: 1,00; 8,00) im Placebo-Arm (s. Tabelle 10).

Tabelle 12 zeigt die vergleichende Analyse der „Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr“ für die Gesamtpopulation der Studie INDIGO. Aufgrund fehlender geeigneter Sensitivitätsanalysen besteht eine niedrige Ergebnissicherheit für die Auswertungen (s. Kapitel 2.4).

Tabelle 12: Rate der epileptischen Anfälle; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)

Studie INDIGO Rate der epileptischen Anfälle	Vorasidenib N = 168	Placebo N = 163
Personen mit Ereignis, n (%)	53 (31,5)	55 (33,7)
Anzahl epileptischer Anfälle	1.541	5.124
Anzahl epileptischer Anfälle pro Personenjahr	5,9	24,2
Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] ¹⁾	4,4 [2,0; 9,4]	12,5 [5,5; 28,4]
Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert	0,35 [0,12; 0,99]; 0,047	

¹⁾ 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: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Responderanalysen und Kaplan-Meier-Kurven für die EQ-5D-VAS sind in Tabelle 13 und Abbildung 1 dargestellt. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Tabelle 13: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D-VAS; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)

Studie INDIGO Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 % ¹⁾	Vorasidenib N = 168	Placebo N = 163
Personen mit Ereignis, n (%)	39 (23,2)	31 (19,0)
Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ²⁾	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert ³⁾	1,17 [0,73; 1,89]; 0,51	

¹⁾ 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 (für Patientinnen und Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden und zu Vorasidenib wechseln, stellt Vorasidenib die nachfolgende Antitumorthherapie dar). Zensierungsgründe wurden für die Auswertungen der EQ-5D-VAS nicht berichtet.

²⁾ Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

³⁾ 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: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar.

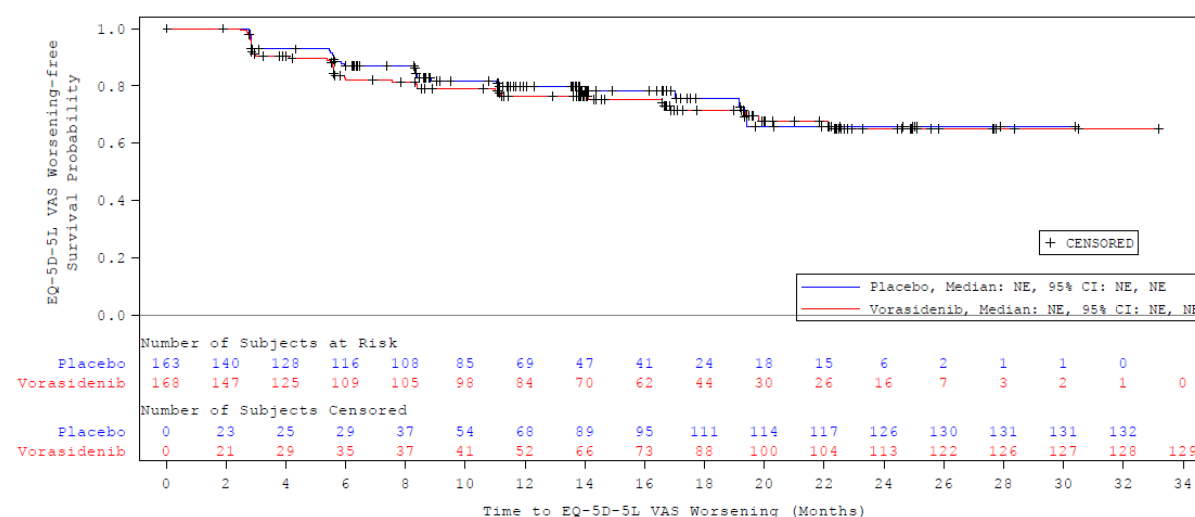


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D-VAS“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023) [21]

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; NE: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

3.4 Lebensqualität

FACT-Br

Responderanalysen und Kaplan-Meier-Kurven für den FACT-Br und seine Subskalen FACT-G und FACT-BrS sind in Tabelle 14 und den Abbildungen 2, 3 und 4 dargestellt. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Tabelle 14: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Br; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)

Studie INDIGO Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Br um ≥ 15 % ¹⁾	Vorasidenib N = 168	Placebo N = 163
FACT-Br-Gesamtscore		
Personen mit Ereignis, n (%)	19 (11,3)	20 (12,3)
Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ²⁾	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,74 [0,39; 1,41]; 0,36	
FACT-G		
Personen mit Ereignis, n (%)	30 (17,9)	29 (17,8)
Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ²⁾	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,82 [0,49; 1,37]; 0,44	
FACT-BrS		
Personen mit Ereignis, n (%)	14 (8,3)	21 (12,9)
Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ²⁾	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,54 [0,27; 1,08]; 0,08	

¹⁾ 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 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). Zensierungsgründe wurden für die Auswertung des FACT-Br nicht berichtet.

²⁾ Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

³⁾ 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: FACT-Br: Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain; FACT-BrS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Subskala zu spezifischen Aspekten primärer Gehirntumore; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar.

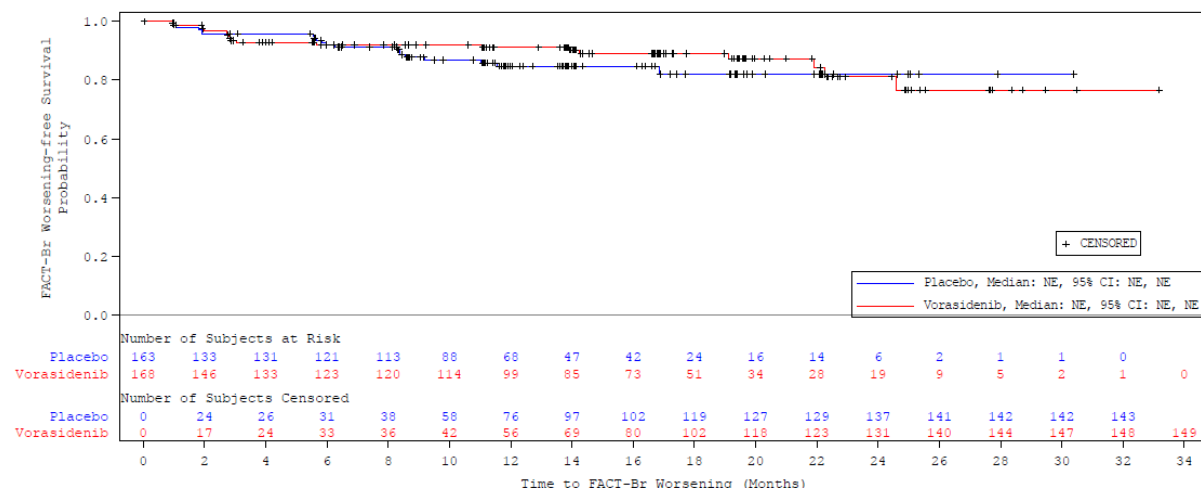


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 30 Punkte des FACT-Br-Gesamtscore“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023) [21]

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; FACT-Br: Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain; FAS: Full Analysis Set; NE: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

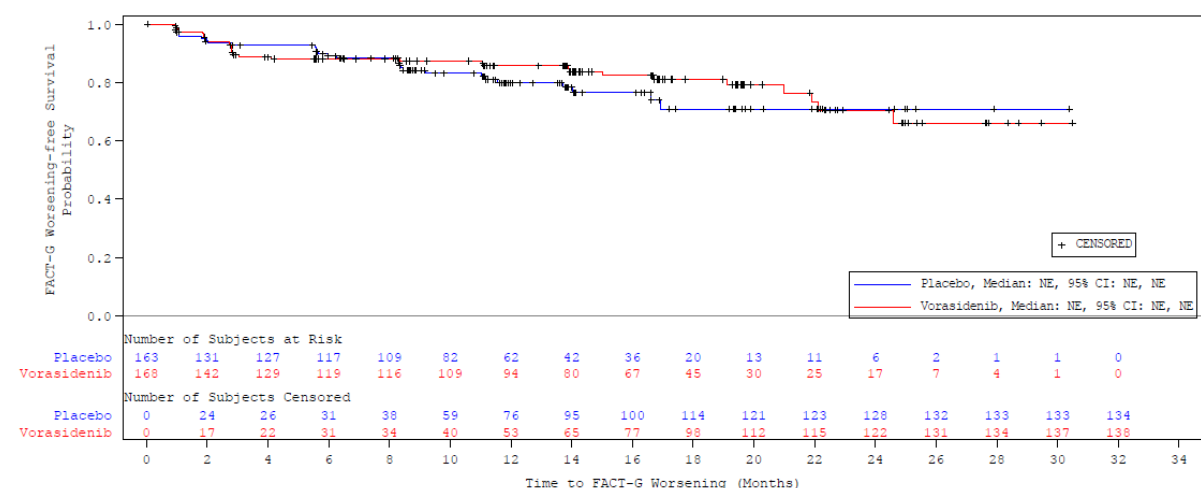


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 16,2 Punkte der FACT-G-Subskala“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023) [21]

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; NE: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

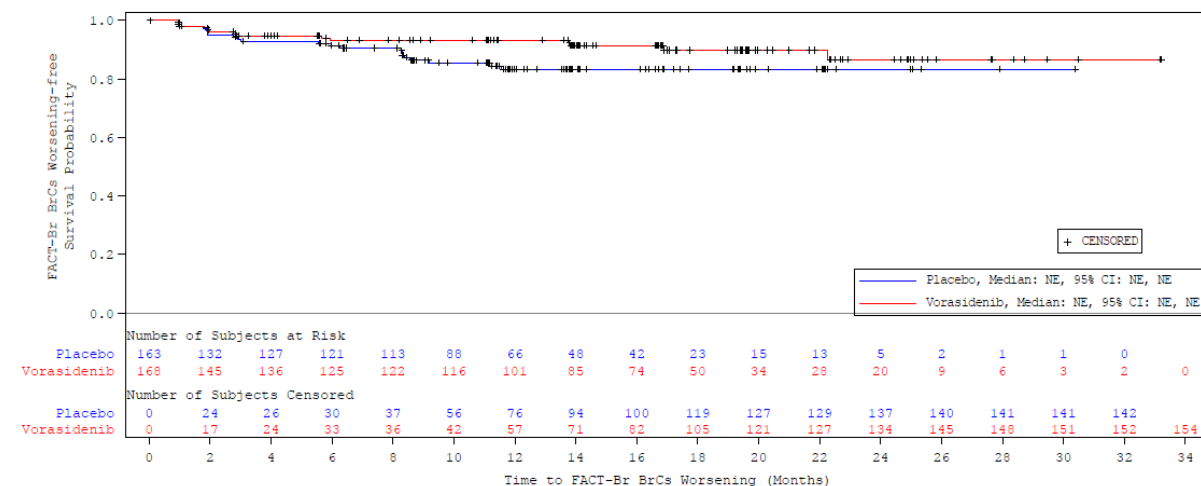


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 13,8 Punkte der FACT-BrS-Subskala“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023) [21]

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; FACT-BrS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Subskala zu spezifischen Aspekten primärer Gehirntumore; FAS: Full Analysis Set; NE: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

3.5 Sicherheit

Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, Beginn einer anderen Antitumorthherapie oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat.

Die Ergebnisse zu den UE, die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder sich bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer neuen Antikrebstherapie verschlimmerten, werden in den folgenden Tabellen anhand der Sicherheitspopulation dargestellt. Die UE können ferner SUE beinhalten, welche > 28 Tage nach der Studienbehandlung auftraten und durch das ärztliche Prüfpersonal als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wurden.

Der pU reicht lediglich Ereigniszeitanalysen zum 4. Datenschnitt vom 06.09.2023 ein. Ereigniszeitanalysen zum 3. Datenschnitt, zu dem die Ergebnisse zu den Wirksamkeitsendpunkten berichtet werden, liegen nicht vor.

Zensierungsgründe liegen nicht vor.

Die berichteten UE-Häufigkeiten aus dem Placebo-Arm entsprechen den UE-Häufigkeiten zum 3. Datenschnitt. Die UE-Häufigkeiten im Vorasidenib-Arm weichen geringfügig von den UE-Raten zum 3. Datenschnitt ab. In dem 6-monatigen Zeitraum zwischen 3. und 4. Datenschnitt gab es keine Änderung in der Gesamtzahl an Personen mit einem UE, zwei zusätzliche Personen hatten ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3), eine Person ein SUE und eine Person hat die Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen. Mit Ausnahme der Kategorie „Schwere UE“ wird nicht davon ausgegangen, dass Ereigniszeitanalysen zum 3. Datenschnitt abweichende Ergebnisse zeigen. Aufgrund der vorgelegten Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass zum 3. Datenschnitt ein signifikanter Unterschied in der medianen Zeit bis zum Auftreten eines „schweren UE“ zwischen den beiden Studienarmen vorliegt (s. Kapitel 2.4).

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen wurden vom pU für das Dossier Ereigniszeitanalysen durchgeführt für die Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines UE. Die mediane Beobachtungsdauer im Vorasidenib-Arm

betrug 23,1 Monate (min; max: 1,9; 41,9). Für den Placebo-Arm wird eine mediane Beobachtungsdauer von 15,3 Monaten angegeben (min; max: 1,3; 33,3).

Die Ergebnisse für die zusammenfassenden UE-Kategorien sind in Tabelle 15 dargestellt, die dazu gehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich im Anhang.

Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023)

Studie INDIGO Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Vorasidenib N = 167 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Placebo N = 163 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Vorasidenib vs. Placebo <i>HR [95%-KI]</i> <i>p-Wert²⁾</i>
UE (ergänzend dargestellt)	165 (98,8) 0,49 [0,39; 0,53]	155 (95,1) 0,49 [0,36; 0,72]	
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	47 (28,1) n. a. [n. a.; n. a.]	26 (16,0) n. a. [n. a.; n. a.]	1,60 [0,98; 2,59] 0,056
SUE	21 (12,6) n. a. [n. a.; n. a.]	10 (6,1) n. a. [n. a.; n. a.]	1,42 [0,66; 3,07] 0,37
UE, das zum Abbruch der Studien- medikation führte ³⁾	8 (4,8) n. a. [n. a.; n. a.]	2 (1,2) n. a. [n. a.; n. a.]	3,31 [0,69; 15,9] 0,11

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

²⁾ 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)“.

³⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Für die Kategorie „Schwere UE“ liegt eine signifikante Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert)“ vor. Diese Effektmodifikation zeigte sich allerdings nicht in den anderen UE-Kategorien. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass die in der Studie INDIGO untersuchten demographischen und klinischen Merkmale Effekte der Studienmedikation auf das Auftreten von UE moderieren.

Zusätzlich zu den Auswertungen der Gesamtraten der UE legt der pU Auswertungen zu den „Gesamtraten der UE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung vor“. Eine Liste aller UE nach Preferred Term, die vom pU als Symptomatik der Grunderkrankung oder als Folge einer Progression der Grunderkrankung gewertet wurden, ist im Anhang aufgeführt. Die Ergebnisse dieser Gesamtraten werden in Tabelle 16 ergänzend dargestellt (s. auch Kapitel 2.3.4).

Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023) (ergänzend dargestellt)

Studie INDIGO Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Vorasidenib N = 167 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Placebo N = 163 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Vorasidenib vs. Placebo <i>HR [95%-KI] p-Wert²⁾</i>
UE (ergänzend dargestellt)	161 (96,4) 0.53 [0,49; 0,92]	153 (93,9) 0.92 [0,62; 1,28]	
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	42 (25,1) n. a. [n. a.; n. a.]	20 (12,3) n. a. [n. a.; n. a.]	1,83 (1,07, 3,14) 0,03
SUE	15 (9,0) n. a. [n. a.; n. a.]	5 (3,1) n. a. [n. a.; n. a.]	1,76 [0,63; 4,95] 0,28
UE, das zum Abbruch der Studien- medikation führte ³⁾	8 (4,8) k. A.	1 (0,6) k. A.	k. A.

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

²⁾ 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)“.

³⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023)

Studie INDIGO UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Vorasidenib N = 167 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Placebo N = 163 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Vorasidenib vs. Placebo <i>HR [95%-KI] p-Wert²⁾</i>
Erkrankungen des Nervensystems	102 (61,1) 7,69 [5,03; 13,7]	93 (57,1) 8,64 [5,59; 14,7]	1,04 [0,78; 1,39] 0,77
Kopfschmerz	50 (29,9) n. a. [n. a.; n. a.]	46 (28,2) n. a. [n. a.; n. a.]	0,95 [0,63; 1,43] 0,81
Schwindelgefühl	31 (18,6) n. a. [n. a.; n. a.]	29 (17,8) n. a. [n. a.; n. a.]	0,96 [0,58; 1,61] 0,89
Epileptischer Anfall	28 (16,8) n. a. [n. a.; n. a.]	20 (12,3) n. a. [n. a.; n. a.]	1,31 [0,74; 2,33] 0,36
Parästhesie	18 (10,8) n. a. [n. a.; n. a.]	14 (8,6) n. a. [n. a.; n. a.]	1,04 [0,51; 2,11] 0,92
Aufmerksamkeitsstörungen	10 (6,0) n. a. [n. a.; n. a.]	1 (0,6) n. a. [n. a.; n. a.]	9,02 [1,15; 70,77] 0,01
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	96 (57,5) 12,4 [6,41; 18,4]	86 (52,8) 11,3 [4,04; 23,1]	0,98 [0,73; 1,32] 0,90
Diarrhö	46 (27,5) n. a. [n. a.; n. a.]	32 (19,6) n. a. [n. a.; n. a.]	1,28 [0,81; 2,02] 0,29
Übelkeit	43 (25,7) n. a. [n. a.; n. a.]	42 (25,8) n. a. [n. a.; n. a.]	0,87 [0,57; 1,35] 0,54
Obstipation	22 (13,2) n. a. [n. a.; n. a.]	20 (12,3) n. a. [n. a.; n. a.]	1,01 [0,55; 1,86] 0,97
Abdominalschmerz	16 (9,6) n. a. [n. a.; n. a.]	17 (10,4) n. a. [n. a.; n. a.]	0,79 [0,39; 1,57] 0,49
Erbrechen	17 (10,2) n. a. [n. a.; n. a.]	20 (12,3) n. a. [n. a.; n. a.]	0,64 [0,33; 1,25] 0,19
Untersuchungen	101 (60,5) 10,9 [5,98; 14,7]	57 (35,0) n. a. [22,2; n. a.]	1,91 [1,38; 2,65] < 0,0001
Alanin-Aminotransferase erhöht ³⁾⁴⁾	74 (44,3) n. a. [16,6; n. a.]	29 (17,8) n. a. [n. a.; n. a.]	2,76 [1,79; 4,25] < 0,0001
Aspartat-Aminotransferase erhöht ³⁾	57 (34,1) n. a. [n. a.; n. a.]	16 (9,8) n. a. [n. a.; n. a.]	3,50 [2,00; 6,11] < 0,0001
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	32 (19,2) n. a. [n. a.; n. a.]	8 (4,9) n. a. [n. a.; n. a.]	3,74 [1,71; 8,16] 0,0004
Bilirubin im Blut erhöht	10 (6,0) n. a. [n. a.; n. a.]	4 (2,5) n. a. [n. a.; n. a.]	1,87 [0,57; 6,12] 0,29

Studie INDIGO UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Vorasidenib N = 167 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Placebo N = 163 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Vorasidenib vs. Placebo <i>HR [95%-KI] p-Wert²⁾</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	97 (58,1) 15,5 [12,9; 17,9]	87 (53,4) 11,8 [10,0; 15,3]	0,83 [0,62; 1,12] 0,22
COVID-19	61 (36,5) n. a. [21,0; n. a.]	54 (33,1) 27,4 [17,4; n. a.]	0,88 [0,61; 1,28] 0,51
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	89 (53,3) 17,3 [9,2; n. a.]	74 (45,4) 22,7 [10,2; n. a.]	1,05 [0,77; 1,43] 0,77
Ermüdung	64 (38,3) n. a. [26,0; n. b.]	57 (35,0) 25,7 [22,7; n. a.]	0,97 [0,68; 1,40] 0,89
Asthenie	12 (7,2) n. a. [n. a.; n. a.]	6 (3,7) n. a. [n. a.; n. a.]	1,83 [0,68; 4,90] 0,22
Grippeähnliche Erkrankung	10 (6,0) n. a. [n. a.; n. a.]	11 (6,7) n. a. [n. a.; n. a.]	0,69 [0,29; 1,65] 0,40
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	70 (41,9) 33,5 [22,3; n. a.]	55 (33,7) 26,7 [21,9; n. a.]	1,04 [0,73; 1,50] 0,82
Arthralgie	19 (11,4) n. a. [n. a.; n. a.]	19 (11,7) n. a. [n. a.; n. a.]	0,76 [0,39; 1,47] 0,42
Myalgie	14 (8,4) n. a. [n. a.; n. a.]	11 (6,7) n. a. [n. a.; n. a.]	1,13 [0,51; 2,51] 0,75
Rückenschmerzen	16 (9,6) n. a. [n. a.; n. a.]	10 (6,1) n. a. [n. a.; n. a.]	1,21 [0,53; 2,72] 0,65
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	56 (33,5) n. a. [n. a.; n. a.]	41 (25,2) n. a. [n. a.; n. a.]	1,26 [0,84; 1,90] 0,26
Hyperglykämie	16 (9,6) n. a. [n. a.; n. a.]	7 (4,3) n. a. [n. a.; n. a.]	2,15 [0,88; 5,23] 0,08
Appetit vermindert	15 (9,0) n. a. [n. a.; n. a.]	7 (4,3) n. a. [n. a.; n. a.]	2,04 [0,83; 5,01] 0,11
Hypophosphatämie	17 (10,2) n. a. [n. a.; n. a.]	8 (4,9) n. a. [n. a.; n. a.]	1,75 [0,74; 4,09] 0,19
Hypoglykämie	7 (4,2) n. a. [n. a.; n. a.]	11 (6,7) n. a. [n. a.; n. a.]	0,54 [0,21; 1,40] 0,20
Psychiatrische Erkrankungen	46 (27,5) n. a. [n. a.; n. a.]	50 (30,7) n. a. [25,7; n. a.]	0,83 [0,56; 1,25] 0,37
Schlaflosigkeit	19 (11,4) n. a. [n. a.; n. a.]	15 (9,2) n. a. [n. a.; n. a.]	1,11 [0,56; 2,20] 0,77
Angst	13 (7,8) n. a. [n. a.; n. a.]	17 (10,4) n. a. [n. a.; n. a.]	0,62 [0,29; 1,32] 0,21
Depression	11 (6,6) n. a. [n. a.; n. a.]	14 (8,6) n. a. [n. a.; n. a.]	0,63 [0,28; 1,41] 0,26

Studie INDIGO UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Vorasidenib N = 167 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Placebo N = 163 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Vorasidenib vs. Placebo <i>HR [95%-KI] p-Wert²⁾</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	47 (28,1) n. a. [n. a.; n. a.]	28 (17,2) n. a. [n. a.; n. a.]	1,35 [0,84; 2,18] 0,21
Husten	16 (9,6) n. a. [n. a.; n. a.]	14 (8,6) 30,2 [30,2; n. a.]	0,69 [0,32; 1,48] 0,34
Schmerzen im Oropharynx	14 (8,4) n. a. [n. a.; n. a.]	7 (4,3) n. a. [n. a.; n. a.]	1,62 [0,65; 4,08] 0,30
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	37 (22,2) n. a. [n. a.; n. a.]	32 (19,6) n. a. [n. a.; n. a.]	0,99 [0,61; 1,59] 0,96
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (19,2) n. a. [36,3; n. a.]	18 (11,0) n. a. [30,4; n. a.]	1,51 [0,84; 2,72] 0,17
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	15 (9,0) n. a. [n. a.; n. a.]	16 (9,8) n. a. [n. a.; n. a.]	0,78 [0,38; 1,59] 0,49
Augenerkrankungen⁵⁾	21 (12,6) n. a. [n. a.; n. a.]	27 (16,6) n. a. [n. a.; n. a.]	0,54 [0,29; 0,98] 0,04
Sehen verschwommen	7 (4,2) n. a. [n. a.; n. a.]	10 (6,1) n. a. [n. a.; n. a.]	0,56 [0,21; 1,50] 0,24
Gefäßerkrankungen	16 (9,6) n. a. [n. a.; n. a.]	18 (11,0) n. a. [n. a.; n. a.]	0,76 [0,38; 1,52] 0,43
Hypertonie	11 (6,6) n. a. [n. a.; n. a.]	14 (8,6) n. a. [n. a.; n. a.]	0,66 [0,29; 1,49] 0,31
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (9,0) n. a. [n. a.; n. a.]	8 (4,9) n. a. [30,1; n. a.]	1,32 [0,54; 3,19] 0,54
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (6,0) n. a. [n. a.; n. a.]	16 (9,8) n. a. [n. a.; n. a.]	0,51 [0,23; 1,15] 0,10
Herzerkrankungen	13 (7,8) n. a. [n. a.; n. a.]	16 (9,8) n. a. [27,7; n. a.]	0,60 [0,28; 1,27] 0,18
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	13 (7,8) n. a. [n. a.; n. a.]	8 (4,9) 30,1 [30,1; n. a.]	1,17 [0,47; 2,92] 0,73
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (6,0) n. a. [n. a.; n. a.]	6 (3,7) n. a. [n. a.; n. a.]	1,23 [0,44; 3,43] 0,69

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

²⁾ 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 „Tumgröße zu Baseline (längster Durchmesser $\geq$ 2 cm vs. längster Durchmesser $<$ 2 cm)“.

³⁾ In der Studie waren erhöhte Leber-Transaminasen von CTCAE-Grad $\geq$ 2 als UE von besonderem Interesse präspezifiziert.

⁴⁾ Signifikanter Interaktionstest ($p = 0,022$) für das Merkmal „Geschlecht (männlich vs. weiblich)“.

⁵⁾ Signifikanter Interaktionstest ($p = 0,047$) für das Merkmal „Art der letzten Operation (Komplettresektion vs. Teilresektion oder Biopsie)“.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 18: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023)

Studie INDIGO Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Vorasidenib N = 167 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Placebo N = 163 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Vorasidenib vs. Placebo <i>HR [95%-KI] p-Wert²⁾</i>
Erkrankungen des Nervensystems	13 (7,8) n. a. [n. a.; n. a.]	13 (8,0) n. a. [n. a.; n. a.]	0,87 [0,40; 1,89] 0,72
Untersuchungen³⁾	23 (13,8) n. a. [n. a.; n. a.]	6 (3,7) n. a. [n. a.; n. a.]	3,39 [1,37; 8,39] 0,01
Alanin-Aminotransferase erhöht ⁴⁾	17 (10,2) n. a. [n. a.; n. a.]	2 (1,2) n. a. [n. a.; n. a.]	7,77 [1,79; 33,75] 0,001

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

²⁾ HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.

³⁾ Signifikanter Interaktionstest ($p = 0,019$) für das Merkmal „Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)“.

⁴⁾ In der Studie waren erhöhte Leber-Transaminasen von CTCAE-Grad ≥ 2 als UE von besonderem Interesse präspezifiziert.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es traten in der Studie INDIGO keine SUE bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm in einer Systemorganklasse auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 19: UE von besonderem Interesse; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023)

Studie INDIGO UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Vorasidenib N = 167 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Placebo N = 163 <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾</i>	Vorasidenib vs. Placebo <i>HR [95%-KI] p-Wert²⁾</i>
Untersuchungen³⁾			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	37 (22,2) n. a. [n. a.; n. a.]	7 (4,3) n. a. [n. a.; n. a.]	4,65 [2,06; 10,49] < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	k. A.	k. A.	k. A.
Alanin-Aminotransferase erhöht			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	34 (20,4) n. a. [n. a.; n. a.]	5 (3,1) n. a. [n. a.; n. a.]	6,25 [2,43; 16,04] <0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	17 (10,2) n. a. [n. a.; n. a.]	2 (1,2) n. a. [n. a.; n. a.]	7,77 [1,79; 33,75] 0,001
SUE	1 (0,6) n. a. [n. a.; n. a.]	0 (0)	n. a. [n. a.; n. a.] 0,33
Aspartat-Aminotransferase erhöht			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	17 (10,2) n. a. [n. a.; n. a.]	3 (1,8) n. a. [n. a.; n. a.]	4,63 [1,34; 15,96] 0,008
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	8 (4,8) n. a. [n. a.; n. a.]	0 (0)	n. a. [n. a.; n. a.] 0,008
SUE	0 (0)	0 (0)	-

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

²⁾ 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)“.

³⁾ UE von besonderem Interesse waren in der Studie definiert als erhöhte Leber-Transaminasen von CTCAE-Grad ≥ 2 .
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. a.: nicht anwendbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotale Studie INDIGO, eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vorasidenib gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit residualem oder rezidivierendem Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation, die lediglich chirurgisch vorbehandelt wurden und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert)“ und „Tumorgroße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm)“. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, die mindestens eine frühere Operation wegen eines Glioms (Biopsie, Teilresektion, Komplettresektion) hatten, wobei die letzte Operation mindestens 1 Jahr und höchstens 5 Jahre vor dem Datum der Randomisierung stattgefunden haben durfte.

Die Studie ist laufend, der Einschluss aller Studienteilnehmenden war zum bewertungsrelevanten Datenschnitt abgeschlossen.

Die Studienbehandlung beinhaltet die tägliche Einnahme der Studienmedikation bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums (Krankheitsprogression; UE, das mit der Fortsetzung der Studienbehandlung unvereinbar ist; Protokollverletzung; Schwangerschaft; Studienende; Rücknahme der Einwilligungserklärung; Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals). Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm konnten bei einer zentral bestätigten radiologischen Krankheitsprogression zu Vorasidenib wechseln („Treatment-Switch“), unter der Voraussetzung, dass nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals keine sofortige Chemotherapie, Strahlentherapie oder anderweitige Therapie notwendig war und zur Abschluss-Visite alle wesentlichen ursprünglichen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren.

Der primäre Endpunkt der Studie ist „Progressionsfreies Überleben“ (PFS), bestimmt nach radiologischen Kriterien durch ein unabhängiges Review-Komitee. Sekundäre und explorative Endpunkte sind „Gesamtüberleben“, „PFS nach prüfärztlicher Einschätzung“, „Tumorstadium“, „Tumoransprechen“, „Zeit bis zur nächsten Intervention“, „Zeit bis zur malignen Transformation“, „Epileptische Anfälle“, „Allgemeiner Gesundheitszustand“, „Krankheitssymptomatik“, „Neurokognitive Funktion“ sowie Lebensqualität und Sicherheit.

In der Studie INDIGO werden laufend sowie nach Abbruch der Studienbehandlung nachfolgende Antitumorthapien sowie der „Überlebensstatus“ der Patientinnen und Patienten erfasst.

Die Erhebung aller anderen Wirksamkeitsendpunkte erfolgt im Rahmen regelmäßiger Studienvisiten in der Behandlungsphase und endet mit einer zentral bestätigten Krankheitsprogression oder dem Abbruch der Studienbehandlung aus anderen Gründen (inklusive des Beginns einer nachfolgenden Antitumorthapie). Erhebungen zur Dokumentation einer Krankheitsprogression werden bei diesen anderen Abbruchgründen fortgeführt, bis zu einer zentral bestätigten Krankheitsprogression.

Alle Sicherheitsendpunkte werden bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung oder 1 Tag vor Beginn einer nachfolgenden Antitumorthapie erfasst.

Da bis zum 3. Datenschnitt nach Abbruch der Studienbehandlung das Studienpersonal sowie alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten entblindet wurden, erfolgten alle Erhebungen ab Abbruch der Studienbehandlung unverblindet.

Die Studie ist laufend, allerdings wurde die Placebo-Behandlung aufgrund vorzeitiger Entblindung der Studie abgebrochen. Gemäß Studienprotokoll und SAP wurden zwei ereignisgesteuerte Interimsanalysen durchgeführt. Zulassungsrelevant war die 2. Interimsanalyse (2. Datenschnitt vom 06.09.2022). Die Studie wurde 6 Monate nach dem 2. Datenschnitt auf Empfehlung des IDMC aufgrund des frühen Nachweises der Wirksamkeit entblindet, basierend auf dem primären Endpunkt („Progressionsfreies Überleben“) und dem wichtigsten sekundären Endpunkt („Zeit bis zur nächsten Intervention“). Grundlage für diese Entscheidung waren die Daten der 2. Interimsanalyse.

Ein 3. Datenschnitt wurde zum Zeitpunkt der Entblindung (07.03.2023) der Studie durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden analog zu Modul 4 des Dossiers die Auswertungen zu diesem 3. Datenschnitt für die Wirksamkeitsendpunkte herangezogen, da dies der längste Beobachtungszeitraum unter verblindeter Behandlung ist.

Nach Entblindung der Studie INDIGO hatten alle Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm die Möglichkeit in den Vorasidenib-Arm zu wechseln und alle folgenden Erhebungen der Endpunkte wurden für die vergleichenden Auswertungen zwischen Vorasidenib und Placebo im Placebo-Arm zensiert.

Für die Sicherheitsendpunkte zieht der pU lediglich Auswertungen zu einem (nicht präspezifizierten) 4. Datenschnitt vom 06.09.2023 heran. Laut pU wurden Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten zu diesem Datenschnitt von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens gefordert. Adäquate Auswertungen der Sicherheitsendpunkte (mittels Ereigniszeitanalysen) zum 3. Datenschnitt wären wünschenswert, um eine parallele Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation treffen zu können, werden aber vom pU nicht vorgelegt. Für den 4. Datenschnitt vom 06.09.2023 liegt kein Studienbericht vor und es werden keine Angaben zur Disposition der Studienteilnehmenden (z. B. Behandlungsstatus) zu diesem Zeitpunkt sowie zu Zensierungsgründen für die Auswertungen gemacht. Da die Auswertungen für den Placebo-Arm nach der Entblindung zensiert wurden und im Vorasidenib-Arm lediglich sehr wenige zusätzliche UE zwischen 3. und 4. Datenschnitt auftraten, werden die Auswertungen des pU zum 4. Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte ist – mit Ausnahme des Endpunkts „Gesamtüberleben“ – aufgrund der protokollgemäßen Beendigung der Erhebungen aus informativen Gründen (Beendigung der Studienbehandlung aufgrund von Krankheitsprogression, UE oder Entzug der Einverständniserklärung) verkürzt und stark variabel (zwischen 1 und 36 Monaten, s. Tabelle 9). Dies entspricht nicht dem Treatment-Policy-Ansatz. Zudem sind die Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen unterschiedlich, da im Placebo-Arm im Vergleich zum Vorasidenib-Arm bis zum 3. Datenschnitt bei fast doppelt so vielen Teilnehmenden eine Krankheitsprogression festgestellt wurde (64 % vs. 32 %). Entsprechend beträgt die mediane Beobachtungsdauer für die Wirksamkeitsendpunkte ca. 14 Monate im Placebo-Arm und 17 Monate im Vorasidenib-Arm, für die Auswertungen der Sicherheitsendpunkte zum 4. Datenschnitt sind es 15 und 23 Monate. Lediglich für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist die mediane Beobachtungsdauer von 20 Monaten zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Personen ab 12 Jahren mit Oligodendrogliom oder Astrozytom Grad 2 nach den WHO-Kriterien von 2016 mit einem Gewicht von mindestens 40 kg, die mindestens eine frühere Operation wegen eines Glioms (definiert als Biopsie, Teilresektion oder Kompletresektion) hatten, wobei die letzte Operation mindestens 1 Jahr und höchstens 5 Jahre vor dem Datum der Randomisierung stattgefunden haben musste.

Für einen Studieneinschluss durften Patientinnen und Patienten keine andere vorherige Antitumorthérapie, einschließlich Chemo- und Strahlentherapie, erhalten haben und keine Hochrisiko-

Merkmale aufweisen; zudem durfte zu Studieneinschluss keine Notwendigkeit für eine sofortige Chemo- oder Strahlentherapie bestehen. Zudem wurden, wie in klinischen Studien üblich, Anforderungen bezüglich des Performance-Status ($\geq 80\%$ für KPS-Score bzw. LPPS-Score) und einer adäquaten hämatologischen sowie Leber-, Nieren- und Herzfunktion gestellt. Personen mit unkontrollierbaren epileptischen Anfällen wurden ausgeschlossen.

Von 466 gescreenten Personen wurden 331 Patientinnen und Patienten in die Studie INDIGO eingeschlossen (168 im Vorasidenib-Arm und 163 im Placebo-Arm), jeweils ungefähr die Hälfte davon mit einem Oligodendrogliom und Astrozytom. Davon waren 40 % im Vorasidenib-Arm und 47 % im Placebo-Arm weiblich und 55 % bzw. 46 % waren über 40 Jahre alt (medianes Alter 41 bzw. 39 Jahre). Lediglich ein jugendlicher Patient im Alter von 16 Jahren wurde in die Studie eingeschlossen (Placebo-Arm).

Im Mittel erfolgte der Studieneinschluss über 3 Jahre nach der Diagnose. Über 80% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte eine Tumorgröße ≥ 2 cm und der 1p19q-Status, die zweite Stratifizierungsvariable, war bei ungefähr der Hälfte kodeletiert bzw. nicht kodeletiert.

Gemäß Dossier hatten 75 % im Vorasidenib-Arm eine Operation und 25 % mehr als eine vorhergehende Operation wegen eines Glioms; im Placebo-Arm waren dies 82 % bzw. 18%. 51 % im Vorasidenib-Arm und 45 % im Placebo-Arm hatten als letzte Operation vor Studieneinschluss eine „Teilresektion oder eine Biopsie“ in der Vergangenheit. Laut Studienbericht hatten 14 % der Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm vor Studieneinschluss eine Biopsie, im Placebo-Arm waren es 12 %. Es ist nicht angegeben, ob alle diese Personen mit Biopsie zusätzlich vor Studieneinschluss mindestens eine Operation mit Komplet- oder Teilresektion des Tumors hatten.

Bezüglich weiterer Tumormerkmale und der klinischen Charakteristika gab es keine größeren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Baseline (s. Tabelle 10).

Gemäß Einschlusskriterien sollten Personen mit unkontrollierbaren epileptischen Anfällen nicht in die Studie INDIGO eingeschlossen werden. Aus den Angaben zur „Maximalen Anzahl an Anfällen“ zu den einzelnen Erhebungsvisiten ist ersichtlich, dass zumindest einzelne Personen in den Studienarmen bereits zu Baseline > 100 Anfälle in dem 30-Tage-Zeitraum vor Beginn der Studienbehandlung aufwiesen. Es wird davon ausgegangen, dass diese häufigen Anfälle von geringer Dauer und geringem Schweregrad waren.

Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen (61 % im Vorasidenib-Arm und 70 % im Placebo-Arm) hatte vor Studienbeginn mindestens ein Antiepileptikum erhalten. Laut Erhebungen zur medizinischen Vorgeschichte hatten 52 % der Personen im Vorasidenib-Arm und 56 % im Placebo-Arm zu Studieneinschluss „anhaltende“ epileptische Anfälle (Einordnung nach „Preferred Term“ des MedDRA). Laut Baseline-Erhebung war die Prävalenz epileptischer Anfälle zu Studienbeginn allerdings geringer, mit jeweils 12 % in den Studienarmen (s. Tabelle 10). Es ist unklar, wie „anhaltende Anfälle“ in der Vorgeschichte operationalisiert waren.

Der subjektive „Allgemeine Gesundheitszustand“ der Patientinnen und Patienten zu Baseline ist als gut einzuschätzen, in beiden Gruppen lag der Mittelwert der EQ-5D-VAS bei über 80 (bei einem möglichen Range von 0 („schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand“) bis 100 („bester vorstellbarer Gesundheitszustand“)) und somit am oberen Ende der europäischen und nordamerikanischen Normwerte für die Allgemeinbevölkerung [1, 15, 16].

Studienmedikation und Folgetherapien

Vorasidenib wurde in der Studie INDIGO zulassungskonform verabreicht (s. Kapitel 4.2). Mit Ausnahme einer Person im Vorasidenib-Arm erhielten alle Personen mindestens eine Dosis Vorasidenib bzw. Placebo. Die mediane Behandlungsdauer betrug zum 3. Datenschnitt 18 Monate (1 bis maximal 36 Monate) im Vorasidenib-Arm und 14 Monate (1 bis maximal 32 Monate) im Placebo-Arm. Zum 4. Datenschnitt betrug die mediane Behandlungsdauer 23 bzw. 15 Monate.

Im Placebo-Arm wechselten vor dem 3. Datenschnitt 70 Patientinnen und Patienten zu Vorasidenib (s. Tabelle 11). Dies entspricht einem Anteil von 43 % des FAS und 77 % von allen Patientinnen und Patienten, die vor dem 3. Datenschnitt die Studienbehandlung abbrachen (N = 91). Ein Treatment-Switch zu Vorasidenib war gemäß Studienprotokoll nur möglich, wenn zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression noch keine Indikation für eine Chemo- oder Strahlentherapie oder eine anderweitige Therapie vorlag und die wesentlichen Einschlusskriterien der Studie zu Baseline (z. B. ein guter Performance-Status und die Abwesenheit von Hochrisiko-Merkmalen) weiterhin gegeben waren. Lediglich 8 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (5 % des FAS und 9 % der Behandlungsabbrecher) erhielten eine andere aktive Antitumorthherapie als Vorasidenib als Folgetherapie.

Im Vorasidenib-Arm hingegen erhielten zum 3. Datenschnitt 28 Patientinnen und Patienten (17 % des FAS und 64 % der Behandlungsabbrecher) eine aktive Antitumorthherapie als Folgetherapie, 19 davon eine systemische Therapie, 14 eine Operation und 14 eine Strahlentherapie.

Vor dem Hintergrund, dass eine radiologische Krankheitsprogression im Placebo-Arm nicht nur häufiger sondern im Median auch früher auftrat als im Vorasidenib-Arm, sind diese Ergebnisse nicht eindeutig zu interpretieren. Möglicherweise waren klinische Veränderungen bei radiologischer Krankheitsprogression im Vorasidenib-Arm ausschlaggebend für die Indikation zu einer systemischen Therapie, Strahlentherapie und/oder Operation als Folgetherapie. Obwohl im Placebo-Arm die Möglichkeit einer Folgebehandlung mit Vorasidenib optional war, wurde diese Option bis zum 3. Datenschnitt bei 77 % der Patientinnen und Patienten, welche die Studienbehandlung aufgrund von Krankheitsprogression oder anderen Gründen abbrachen, einer „Watch & Wait“-Strategie vorgezogen.

Über die Zeit bis zur Initiierung einer nachfolgenden Antitumorthherapie, die nicht Vorasidenib war, liegen keine Angaben vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind diese Unterschiede in den Folgetherapien allerdings von geringer Bedeutung, da – bis auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ – die Erhebung der Endpunkte nach Abbruch der Studienmedikation beendet wurde. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ trat bis zum 3. Datenschnitt nur ein Todesfall (im Vorasidenib-Arm) auf. Eine Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben durch den Treatment-Switch im Placebo-Arm ist vor dem Hintergrund der mittleren Lebenserwartung in diesem Anwendungsgebiet, die deutlich über die Studiendauer bis zum 3. Datenschnitt hinausgeht, unwahrscheinlich.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Vorasidenib ist zugelassen 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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 40 mg einmal täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung von der Patientin / dem Patienten nicht mehr vertragen wird.

In der Studie INDIGO wurde Vorasidenib zulassungskonform verabreicht. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie spiegeln die Zulassungspopulation größtenteils wider (s. Kapitel 4.1).

Es konnte allerdings lediglich ein jugendlicher Patient im Alter von 16 Jahren in die Studie eingeschlossen werden; dieser wurde in den Placebo-Arm randomisiert. Es liegen somit keine belastbaren klinischen Daten bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren vor.

Zudem musste die letzte Operation wegen eines Glioms mindestens 1 Jahr und höchstens 5 Jahre vor der Randomisierung in die Studie stattgefunden haben. Es ist derzeit unklar, inwieweit der Einsatz von Vorasidenib in der klinischen Praxis zu früheren bzw. späteren Zeitpunkten erfolgt, da in der Fachinformation keine diesbezüglichen Einschränkungen gemacht werden.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Über 85 % der Studienpopulation der Studie INDIGO wurde in Westeuropa und Nordamerika rekrutiert, 78 % waren weiß.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, jeweils in der Fassung von 2021 [6, 7], empfehlen übereinstimmend für Patientinnen und Patienten mit IDH-mutierten Oligodendrogliomen und diffusen Astrozytomen des WHO-Grad 2 bei kompletter Tumorresektion (bei Alter < 40 Jahre auch bei Resttumor) sowie der Abwesenheit von Risikofaktoren die Möglichkeit einer „Watch & Wait“-Strategie. Bei vorhandenen Risikofaktoren soll nach der Operation eine Strahlentherapie, gefolgt von einer Erhaltungs-Chemotherapie mit Procarbazin, Lomustin (CCNU) und Vincristin, initiiert werden. Als Risikofaktoren werden Alter $\geq$ 40 Jahre, subtotale Resektion, neurologische Symptome und unkontrollierbare epileptische Anfälle (mindestens 3 Medikamente und mindestens eine Kombinationstherapie) genannt [6]. Eine Therapie mit Temozolomid wird in der S2k-Leitlinie als „möglicherweise ähnlich wirksam“ eingestuft, ohne abschließende Empfehlung. Beide Leitlinien sind aktuell in Überarbeitung, spiegeln aber den deutschen Versorgungskontext zum Zeitpunkt der Studie INDIGO wider.

In die Studie INDIGO wurden nur Patientinnen und Patienten mit gutem Performance-Status und mit kontrollierbaren epileptischen Anfällen eingeschlossen. Allerdings war ungefähr die Hälfte der Studienteilnehmenden über 40 Jahre alt und ebenfalls hatte ungefähr die Hälfte der Studienpopulation lediglich eine Teilresektion oder Biopsie des Tumors als letzte Operation vor Studieneinschluss. Die Verteilung der Teilresektionen auf die Altersgruppen ist nicht berichtet. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Studienpopulation über 40 Jahre zu Beginn der Studie der Risikofaktor „Teilresektion“ vorhanden war, womit gemäß den deutschen Leitlinien eine Indikation für eine aktive Therapie (Strahlentherapie und Chemotherapie) gegeben wäre.

Das Studienprotokoll der Studie INDIGO sah vor, dass nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden sollten, die aktuell keine Chemotherapie, Strahlentherapie oder sonstige aktive

Therapie benötigen. Es ist unklar, inwieweit der Ausschluss einer aktuellen Indikation für eine aktive Therapie den Kriterien der deutschen Leitlinien entsprechen und somit die Studienpopulation der Studie INDIGO zu Studieneinschluss auch nach deutschem Versorgungsstandard klinisch eine Geeignetheit für eine „Watch & Wait“-Strategie aufwies.

Bezüglich der Folgetherapien gab es in der Studie INDIGO große Unterschiede zwischen den Studienarmen. Über 40 % der Personen im Placebo-Arm erhielten bis zum 3. Datenschnitt Vorasidenib als erste Folgetherapie, was nur unter der Bedingung möglich war, dass die Personen zum Zeitpunkt des Progresses weiterhin die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, also keine Risikofaktoren und keine Indikation für eine Strahlen-, Chemo- oder sonstige Therapie aufwiesen. Insgesamt 17 % im Vorasidenib-Arm und 5 % im Placebo-Arm erhielten mindestens eine aktive nachfolgende Therapie, die nicht Vorasidenib war; darunter 8 % bzw. 3 % eine Operation, 8 % bzw. 4 % eine Strahlentherapie und 11 % bzw. 4 % eine antineoplastische Therapie (darunter am häufigsten Temozolomid).

In der Gesamtschau ist die Übertragbarkeit der vorgelegten Daten aus der Studie INDIGO auf den deutschen Versorgungskontext unklar, da für einen relevanten Teil der Studienpopulation (alle Patientinnen und Patienten ≥ 40 Jahre) die Geeignetheit für eine „Watch & Wait“-Strategie nicht geklärt ist.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Das Verzerrungspotential der Studie INDIGO wird auf Studienebene insgesamt als unklar bewertet. Für den 3. Datenschnitt vom 07.03.2023, dem für die Wirksamkeitsendpunkte maßgeblichen Datenschnitt vor Entblindung der Studie, liegen keine Daten zu den Sicherheitsendpunkten vor.

Die Erhebungen und Auswertungen der Endpunkte entsprechen nicht dem Treatment-Policy-Ansatz, da bei Abbruch der Studienmedikation die Erhebung der Endpunkte (mit Ausnahme des Gesamtüberlebens) beendet wurde und Patientinnen und Patienten für die Auswertungen zensiert wurden.

Zum 3. Datenschnitt hatten 26 % der Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und 56 % im Placebo-Arm die Studienbehandlung abgebrochen. Insgesamt 96 % bzw. 98 % aller Studienteilnehmenden im Vorasidenib- bzw. Placebo-Arm nahmen zu diesem Datenschnitt weiterhin an der Studie teil.

Zum 4. Datenschnitt vom 06.09.2023 sind diese Angaben nicht verfügbar. Lediglich für den Placebo-Arm ist davon auszugehen, dass nach Entblindung der Studie (3. Datenschnitt) die Placebo-Behandlung abgebrochen wurde.

Die Ergebnisse der patientenberichteten Wirksamkeitsendpunkte haben aufgrund einer zunehmenden Anzahl an fehlenden Werten im Studienverlauf und des unterschiedlich hohen Anteils an fehlenden Werten zwischen den Studienarmen ein hohes Verzerrungspotential (s. auch Kapitel 2.5).

Das Verzerrungspotential für die Sicherheitsendpunkte „Schwere UE“ und „SUE“ wird aufgrund der informativen Zensierung bei Behandlungsabbruch als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ wird trotz niedrigen Verzerrungspotentials von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit aufgrund von konkurrierenden Ereignissen ausgegangen, da Protokoll-gemäß ein Abbruch der Studienbehandlung aus anderen Gründen möglich war und diese vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten

konnten. Ein häufiger Abbruchgrund war das Auftreten einer Krankheitsprogression (bei 47 % im Placebo-Arm und 19 % im Vorasidenib-Arm).

Inwieweit es sich bei den Studienergebnissen um nachhaltige Effekte der Einnahme von Vorasidenib handelt, kann nicht abschließend beurteilt werden. Zum 3. Datenschnitt, nach einer medianen Behandlungsdauer von 18 Monaten im Vorasidenib-Arm, hatten lediglich 26 % der Studienteilnehmenden die Behandlung mit Vorasidenib abgebrochen. Damit waren noch fast drei Viertel unter Behandlung. Basierend auf den vorliegenden Daten können nur kurz- und mittelfristige Effekte von Vorasidenib bewertet werden.

4.4 Mortalität

In der Studie INDIGO trat bis zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 ein Todesfall im Vorasidenib-Arm auf, im Placebo-Arm wurde kein Todesfall dokumentiert.

Die mediane Überlebensdauer bei Patientinnen und Patienten mit Gliomen des WHO-Grad 2 wird in einer epidemiologischen Analyse von Daten der US-amerikanischen SEER-Datenbank, welche die Zeitspanne von 1973 bis 2011 umfasst, auf rund 7 Jahre geschätzt, wobei ca. 20 % der Patientinnen und Patienten mehr als 20 Jahre überlebten [5]. In einer Phase-III-Studie, in der alle Patientinnen und Patienten mit Radiotherapie allein oder Radiotherapie und Chemotherapie behandelt wurden, betrug die mediane Überlebensdauer von Patientinnen und Patienten mit Gliomen mit IDH-Mutation und mit bzw. ohne 1p/19q Ko-Deletion 14 bzw. 7 Jahre [2].

In der Studie INDIGO wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Tumor eine IDH-Mutation aufwies und eine 1p/19q Ko-Deletion lag bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen und Patienten vor. Zu Studieneinschluss durfte keine Indikation für eine Strahlen- oder Chemotherapie vorliegen. Da die Beobachtungszeit für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zum 3. Datenschnitt lediglich 20 Monate betrug, liegen angesichts der deutlich höheren medianen Lebenserwartung in diesem Anwendungsgebiet keine aussagekräftigen klinischen Daten für einen möglichen Effekt von Vorasidenib auf das Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU in Modul 4 Daten zu den Endpunkten „Progressionsfreies Überleben“, „Zeit bis zur nächsten Intervention“, „Tumoransprechen“, „Tumorstadium“ und „Zeit bis zur malignen Transformation“ sowie zu den patientenberichteten Endpunkten „Epileptische Anfälle“ (mittels studienärztlicher Auswertung von Patiententagebüchern), „Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels PGI-C und EQ-5D-VAS)“, „Krankheitssymptomatik (mittels PGI-S und PGI-F)“ und „Neurokognitive Funktion (mittels Cogstate Battery Tests)“ vor.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung in dieser Endpunktkategorie die Ergebnisse des Endpunkts „Allgemeiner Gesundheitszustand“ herangezogen.

Die für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ vorgelegte Operationalisierung der „Anfallshäufigkeit“ wurde als patientenrelevant bewertet. Die Auswertung erfolgte allerdings post hoc und unterliegt einer Reihe von Limitationen, welche im Detail in Kapitel 2.4 erläutert sind. Obwohl ein Drittel der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen im Behandlungsverlauf mindestens einen epileptischen Anfall hatte, waren es in den einzelnen Zyklen jeweils nur zwischen 1 und 24 Personen je Studienarm (weniger als 15 %). Die „Anfallshäufigkeit“ je Zyklus wird demzufolge von

wenigen Personen bestimmt, deren Anzahl zwischen den Studienarmen vergleichbar war. Zudem scheinen Personen mit einer sehr hohen Anzahl an Anfällen („Ausreißer“) aufgetreten zu sein.

Daher sind für eine Einschätzung der Robustheit des Behandlungseffekts, der in den vorliegenden Auswertungen zur „Rate epileptische Anfälle pro Personenjahr“ mit einem p-Wert von 0,047 knapp an der Signifikanzgrenze liegt, zusätzliche Sensitivitätsanalysen nötig (s. Kapitel 2.4). Zudem bestehen einige Unklarheiten bezüglich der Erfassung der Anfallshäufigkeit (s. Kapitel 2.3.2), sodass die Anfallshäufigkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt wird.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Für die EQ-5D-VAS liegt bei den Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vorasidenib und Placebo vor.

Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse der EQ-5D-VAS wird als hoch bewertet.

Zusammenfassend lässt sich kein Effekt von Vorasidenib auf den patientenberichteten allgemeinen Gesundheitszustand ableiten.

4.6 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legt der pU Daten für das patientenberichtete Instrument „FACT-Br“ vor. Mit dem FACT-Br wird die Beeinträchtigung der Lebensqualität über eine generische Subskala (FACT-G) sowie über eine indikationsspezifische Subskala (FACT-BrS), welche die Beeinträchtigung der Lebensqualität aufgrund spezifischer durch primäre Gehirntumore verursachte Symptome abbildet, erhoben. Zusätzlich wird ein Gesamtscore gebildet.

Für den FACT-Br-Gesamtscore sowie die beiden Subskalen liegt bei den Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vorasidenib und Placebo vor.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „FACT-Br“ wird als hoch bewertet.

Zusammenfassend lässt sich kein Effekt von Vorasidenib auf die Lebensqualität ableiten.

4.7 Sicherheit

Die Beobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte in der Studie INDIGO war aufgrund der Beendigung der Erhebungen nach Behandlungsabbruch und der frühzeitigen Entblindung der Studie im März 2023 zum 4. Datenschnitt vom 06.09.2023 stark unterschiedlich zwischen den Studienarmen (23 Monate im Vorasidenib-Arm, 15 Monate im Placebo-Arm).

Für den 3. Datenschnitt, für den der pU keine Schätzer vorgelegt hat, liegen keine diesbezüglichen Angaben vor. Von einer unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen ist ebenfalls auszugehen.

Zum 4. Datenschnitt vom 06.09.2023 trat bei 99 % der Patientinnen und Patienten im Vorasidenib-Arm und bei 95 % im Placebo-Arm mindestens ein UE auf, bei 28 % bzw. 16 % ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie bei 13 % bzw. 6 % ein SUE; 5 % bzw. 1 % brachen die Studienbehandlung vorzeitig aufgrund eines UE ab.

Am häufigsten traten UE in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ (Kopfschmerz, Schwindelgefühl, epileptischer Anfall, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen) auf; 61 % im Vorasidenib-Arm und 57 % im Placebo-Arm berichteten mindestens eines der Ereignisse. Epileptische Anfälle wurden bei 17 % bzw. 12 % der Patientinnen und Patienten als UE verzeichnet.

Für die Endpunkte „Schwere UE“, „SUE“ und „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der medianen Zeit bis zum Ereignis zwischen Vorasidenib und Placebo zum 4. Datenschnitt vom 06.09.2023 vor.

Das Verzerrungspotential wird für die Endpunkte „Schwere UE“ und „SUE“ als hoch und für „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ als niedrig eingestuft. Trotz des niedrigen Verzerrungspotentials wird für den Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit aufgrund von konkurrierenden Ereignissen ausgegangen.

Adäquate Auswertungen für die Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 liegen nicht vor. Somit liegen keine Daten für die Wirksamkeit und Sicherheit zum selben Datenschnitt vor.

Es wird davon ausgegangen, dass aufgrund der geringen Inzidenz an UE zwischen dem 3. und 4. Datenschnitt bei Ereigniszeitanalysen zum 3. Datenschnitt keine abweichenden Ergebnisse für die Kategorien „SUE“ und „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ vorliegen.

Bei dem Endpunkt „Schwere UE“ lag der Unterschied zwischen den Studienarmen in der „Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE“ zum 4. Datenschnitt knapp über der Grenze zur statistischen Signifikanz ($p = 0,0561$). Es ist nicht auszuschließen, dass zum 3. Datenschnitt ein signifikanter Unterschied in der „Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE“ zwischen den beiden Behandlungsgruppen besteht.

Zusammenfassend lässt sich kein Effekt von Vorasidenib auf die Sicherheit zum 4. Datenschnitt ableiten.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Vorasidenib ist zugelassen 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.

Die Nutzenbewertung von Vorasidenib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie INDIGO (AG881-C-004), eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vorasidenib gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit residualem oder rezidivierendem Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation, die lediglich chirurgisch vorbehandelt wurden und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Vorasidenib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie INDIGO

Studie INDIGO Darstellung der Ergebnisse	Vorasidenib N = 168		Placebo N = 163		Vorasidenib vs. Placebo	Effekt
Mortalität (Datenschnitt vom 07.03.2023)						
Todesfälle	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer	
	168	1 (0,6)	163	0 (0)	k. A.	n. b. ¹
Morbidität (Datenschnitt vom 07.03.2023)						
EQ-5D-VAS						
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 %	N ²⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	N ²⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾	
	153	n. a. [n. a.; n. a.] 39 (23,2)	144	n. a. [n. a.; n. a.] 31 (19,0)	1,17 [0,73; 1,89] 0,51	↔

Studie INDIGO Darstellung der Ergebnisse	Vorasidenib N = 168		Placebo N = 163		Vorasidenib vs. Placebo	Effekt
Lebensqualität (Datenschnitt vom 07.03.2023)						
FACT-Br						
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 %	N ²⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	N ²⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾	
FACT-Br-Gesamtscore	156	n. a. [n. a.; n. a.] 19 (11,3)	143	n. a. [n. a.; n. a.] 20 (12,3)	0,74 [0,39; 1,41] 0,36	↔
FACT-G	156	n. a. [n. a.; n. a.] 30 (17,9)	143	n. a. [n. a.; n. a.] 29 (17,8)	0,82 [0,49; 1,37] 0,44	↔
FACT-BrS	156	n. a. [n. a.; n. a.] 14 (8,3)	143	n. a. [n. a.; n. a.] 21 (12,9)	0,54 [0,27; 1,08] 0,08	↔
Sicherheit (Datenschnitt vom 06.09.2023) ⁵⁾						
Unerwünschte Ereignisse	N ⁶⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	N ⁶⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ³⁾ Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] p-Wert ⁴⁾	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	167	n. a. [n. a.; n. a.] 47 (28,1)	163	n. a. [n. a.; n. a.] 26 (16,0)	1,60 [0,98; 2,59] 0,056	↔
SUE	167	n. a. [n. a.; n. a.] 21 (12,6)	163	n. a. [n. a.; n. a.] 10 (6,1)	1,42 [0,66; 3,07] 0,37	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	167	n. a. [n. a.; n. a.] 8 (4,8)	163	n. a. [n. a.; n. a.] 2 (1,2)	3,31 [0,69; 15,86] 0,11	↔

¹⁾ Es wurden keine Effektschätzer (mit dazugehörigem p-Wert) im Dossier vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen.

²⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, für die zu Baseline ein Fragebogen erhoben wurde. Über die Follow-up-Erhebungen nahm der Rücklauf kontinuierlich ab. Ab Visite 13 (letzte Visite 36 im Placebo-Arm bzw. 37 im Vorasidenib-Arm) war der Rücklauf < 70 % in beiden Behandlungsarmen bezogen auf das FAS.

³⁾ Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

⁴⁾ 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 „Tumgröße zu Baseline (längster Durchmesser ≥ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm)“.

⁵⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

⁶⁾ Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; FACT-Br: Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain; FACT-BrS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Subskala zu spezifischen Aspekten primärer Gehirntumore; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht bewertbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Al Sayah F, Alam A, Short H, Ohinmaa A, Lahtinen M, Malo S, et al.** Norms for the EQ-5D-5L among the general adult population in Alberta, Canada. *Qual Life Res* 2025;34(1):219-230. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-024-03804-y>.
2. **Bell EH, Zhang P, Shaw EG, Buckner JC, Barger GR, Bullard DE, et al.** Comprehensive genomic analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A phase III trial of radiation versus radiation plus procarbazine, lomustine (CCNU), and vincristine in high-risk low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2020;38(29):3407-3417. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.02983>.
3. **Biondi A, Zabler N, Kalousios S, Simblett S, Laiou P, Viana PF, et al.** The value of self-reported variables in epilepsy monitoring and management. A systematic scoping review. *Seizure* 2024;122:119-143. <https://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2024.10.004>.
4. **Cerhan JH, Caine C, Anderson SK, Johnson DR, Lachance DH, Yan E, et al.** Preliminary exploration of a computerized cognitive battery and comparison with traditional testing in patients with high-grade glioma. *Neurooncol Pract* 2019;6(1):71-77. <https://dx.doi.org/10.1093/nop/npy013>.
5. **Claus EB, Walsh KM, Wiencke JK, Molinaro AM, Wiemels JL, Schildkraut JM, et al.** Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. *Neurosurg Focus* 2015;38(1):E6. <https://dx.doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS12367>.
6. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Gliome im Erwachsenenalter (Onkopedia Leitlinien) [online]. Berlin (GER): DGHO; 2021. [Zugriff: 18.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html>.
7. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Gliome; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 030-099. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 05.01.2026]. (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie). URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-099l_S2k_Gliome_2025-01-abgelaufen.pdf.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Voranigo (vorasidenib): European public assessment report EMEA/H/C/006284/0000 [online]. 24.07.2025. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 13.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voranigo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. **Field KM, Barnes EH, Sim HW, Nowak AK, Simes J, Rosenthal MA, et al.** Outcomes from the use of computerized neurocognitive testing in a recurrent glioblastoma clinical trial. *J Clin Neurosci* 2021;94:321-327. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2021.10.022>.
10. **Hoppe C, Poepel A, Elger CE.** Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol* 2007;64(11):1595-1599. <https://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.11.1595>.
11. **Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.).** 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; amendment 3, study protocol version 4.0 [unveröffentlicht]. 20.07.2021.
12. **Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.).** 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; clinical study report [unveröffentlicht]. 29.09.2023.

13. **Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.).** 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; clinical study report, addendum 2 [unveröffentlicht]. 02.02.2024.
14. **Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.).** 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; statistical analysis plan, version 2.0 [unveröffentlicht]. 04.02.2021.
15. **Janssen MF, Pickard AS, Shaw JW.** General population normative data for the EQ-5D-3L in the five largest European economies. Eur J Health Econ 2021;22(9):1467-1475. <https://dx.doi.org/10.1007/s10198-021-01326-9>.
16. **Jiang R, Janssen MFB, Pickard AS.** US population norms for the EQ-5D-5L and comparison of norms from face-to-face and online samples. Qual Life Res 2021;30(3):803-816. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-020-02650-y>.
17. **Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL, Maher CG, de Vet HC, Hancock MJ.** Global Perceived Effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculoskeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. J Clin Epidemiol 2010;63(7):760-766 e761. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.09.009>.
18. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. Health Qual Life Outcomes 2016;14:25. <https://dx.doi.org/10.1186/s12955-016-0427-5>.
19. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. J Clin Epidemiol 1997;50(8):869-879. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00097-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00097-8).
20. **Patel SK, Meier AM, Fernandez N, Lo TTY, 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):1375-1386. <https://dx.doi.org/10.1080/13854046.2016.1275819>.
21. **Servier Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Vorasidenib (Voraningo); 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 [unveröffentlicht]. 10.11.2025.
22. **Servier Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Vorasidenib (Voraningo); 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, Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen [unveröffentlicht]. 10.11.2025.
23. **Servier Deutschland.** Voranigo Filmtabletten [online]. 09.2025. Frankfurt/Main. [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

24. **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(4):1017-1028. <https://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-2060-8>.
25. **Tom MC, Park DYJ, Yang K, Leyrer CM, Wei W, Jia X, et al.** Malignant transformation of molecularly classified adult low-grade glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105(5):1106-1112. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.08.025>.
26. **Weitzner MA, Meyers CA, Gelke CK, Byrne KS, Cella DF, Levin VA.** 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):1151-1161. [https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19950301\)75:5%3C1151::AID-CNCR2820750515%3E3.0.CO;2-Q](https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950301)75:5%3C1151::AID-CNCR2820750515%3E3.0.CO;2-Q).

Anhang

Modified Response Assessment for Neuro-Oncology for Low-Grade Gliomas (RANO-LLG) in der Studie INDIGO

Quelle: Studienprotokoll der Studie INDIGO [11]

RANO Response Criteria for Low-Grade Glioma

Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences provide the clearest and most reproducible definition of WHO Grade 2 glioma margins, although the exact relation between these sequences and the histological tumor margin has not been established ([Pallud et al, 2006](#); [Pallud et al, 2010](#); [van den Bent et al, 2011](#)). In contrast to RANO, for high-grade glioma, the tumor size using RANO-LGG should be determined by the product of the maximal crosssectional non-enhancing lesion diameters instead of enhancing lesion diameters.

Subjects should be assessed with the same imaging modality that follows the same acquisition parameters throughout the trial; details of the minimum acquisition parameters standard are included in detail in the site-specific Imaging Core Manual; in brief, **required** MRI for nonenhancing glioma includes:

- Axial FLAIR (canthomeatal alignment): ≤ 4 mm sections, with no interslice gaps; slice registration should be preserved as much as possible between sequential studies.
- Axial T2: ≤ 4 mm sections, with no interslice gap.
- Axial 3D T1 weighted images pre- and post-gadolinium injection: ≤ 1.5 mm, with no interslice gap.

Clinical Status and Steroid Usage

- Neurological status data will be collected on a neurological status eCRF and on the RANO Overall Response Assessment eCRF.
- If the necessary clinical data are not available, the clinical status will be recorded as *Not Available*, and the time point can only be reviewed for an objective response of PD (otherwise unevaluable).

Steroid Usage

- Steroid usage will be collected on a concomitant medications eCRF.

Radiographic and Integrated Time Point Response as Assessed by Modified RANO-LGG Criteria

Radiographic Time Point Response:

Target Response (criteria applied in order below)	
Not applicable	No target non-enhancing lesions identified at Baseline.
Progressive disease (PD)	$\geq 25\%$ increase in sum of the products of perpendicular diameters of T2-weighted or T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) hyperintense non-enhancing lesions compared with the smallest tumor measurement obtained either at Baseline (if no decrease) or after initiation of therapy (ie, nadir) not attributable to comorbid events.
Unevaluatable (UE)	≥ 1 target non-enhancing lesion was not assessed.
Complete response (CR)	Complete disappearance of the lesion(s) on T2-weighted or T2-weighted FLAIR imaging (if enhancement had been present, it must have resolved completely).
Partial response (PR)	$\geq 50\%$ decrease compared with baseline in the sum of products of perpendicular diameters of all measurable non-enhancing lesions on T2-weighted or T2-weighted FLAIR imaging.
Minor response (MR)	≥ 25 to $< 50\%$ decrease compared with baseline in the sum of products of perpendicular diameters of all measurable non-enhancing lesions on T2-weighted or T2-weighted FLAIR imaging.
Stable disease	Radiographic criteria not met for PD, UE, CR, PR, or MR.

New Lesion Response (criteria applied in order below)	
Yes	One or more new lesions (enhancing [T1-weighted postcontrast] or non-enhancing [T1-weighted precontrast or T2-weighted/T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) or new clinically significant mass effect]) compared with the baseline magnetic resonance imaging (MRI). Appearance of a nodular and measurable enhancement in the background of previously reported stable, non-nodular, nonmeasurable enhancement will be reported as a new enhancing lesion. An increase of enhancement (radiological evidence of malignant transformation) will also be marked as a new lesion (because target lesion measurements alone will not reflect this).
Unevaluatable	Absence of new lesions was not established (eg, incomplete anatomical coverage).
No	No new lesions compared with baseline MRI scan, no new T2-weighted or T2-weighted FLAIR abnormalities, and no new or increased enhancement.

Evaluate the following criteria in order:		
Target Lesion Response	New Lesions	Radiographic Disease Response
PD	ANY	PD
ANY	Yes	PD
ANY	UE	UE
UE	No	UE
NA	No	NA
SD	No	SD
MR	No	MR
PR	No	PR
CR	No	CR

Abbreviations: CR = complete response; MR = minor response; NA = not applicable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; UE = unevaluable.

Liste der UE nach Preferred Term, die als Symptomatik der Grunderkrankung auftreten können oder in Folge einer Progression der Grunderkrankung

Anmerkung: Diese Liste wurde vom pU post hoc für das deutsche Dossier erstellt [22].

Nervous system disorders

- Headache
- Dizziness
- Seizure
- Memory impairment
- Migraine
- Aphasia
- Hypoaesthesia
- Balance disorder
- Ataxia
- Cognitive disorder
- Hemiparesis
- Partial seizures
- Generalised tonic-clonic seizure
- Quadrantanopia
- Tremor
- Dysarthria
- Dysgraphia
- Epilepsy
- Muscle spasticity
- Simple partial seizures

General disorders and administration site conditions

- Fatigue
- Asthenia
- Pain
- Gait disturbance

Gastrointestinal disorders

- Nausea
- Vomiting

Musculoskeletal and connective tissue disorders

- Neck pain
- Muscular weakness

Eye disorders

- Vision blurred
- Visual impairment
- Diplopia

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 21 und die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 5 stellen die Ergebnisse zum primären Endpunkt „PFS nach BIRC“ dar.

Tabelle 21: PFS nach BIRC; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)

Studie INDIGO PFS nach BIRC ¹⁾	Vorasidenib N = 168	Placebo N = 163
Personen mit Ereignis, n (%)	54 (32,1)	104 (63,8)
Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ²⁾	n. a. [22,1; n. a.]	11,4 [11,1; 13,9]
HR [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,35 [0,25; 0,49]; < 0,0001	

¹⁾ Für die Auswertungen wurden Patientinnen und Patienten nach folgenden Regeln zensiert: 1) am Leben und keine radiologische Progression nach modifizierten RANO-LGG gemäß BIRC: Zensierung zum Datenschnitt; 2) Progression oder Tod nach zwei oder mehr nicht adäquaten oder fehlenden Tumorbewertungen: Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung; 3) anschließende Antitumorthherapie vor einer durch das BIRC bestätigten Progression: Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor Beginn der Antitumorthherapie. Zensierungsgründe wurden nicht berichtet.

²⁾ Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

³⁾ HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach „p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert)“ und „Tumorgröße zu Baseline (längster Durchmesser $\geq$ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm)“.

Abkürzungen: BIRC: Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; RANO-LGG: Response Assessment for Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma.

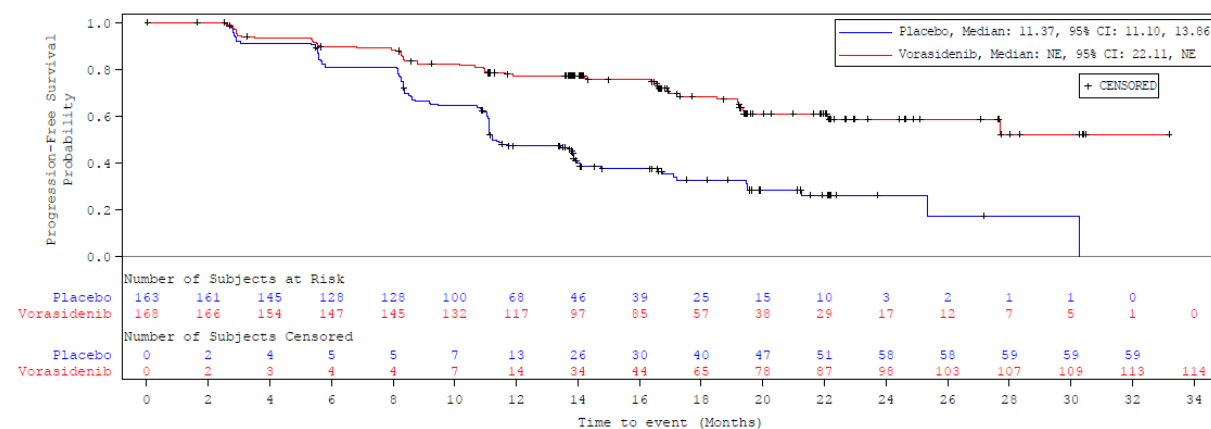


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS nach BIRC“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023) [22]

Abkürzungen: BIRC: Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee; CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; NE: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Tabelle 22 und die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 6 stellen die Ergebnisse zum Endpunkt „PFS nach prüfärztlicher Einschätzung“ dar.

Tabelle 22: PFS nach prüfärztlicher Einschätzung, Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)

Studie INDIGO PFS nach prüfärztlicher Einschätzung ¹⁾	Vorasidenib N = 168	Placebo N = 163
Personen mit Ereignis, n (%)	42 (25,0)	89 (54,6)
Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ²⁾	n. a. [25,8; n. a.]	16,6 [13,9; 20,3]
HR [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,34 [0,23; 0,50]; < 0,0001	

¹⁾ Für die Auswertungen wurden Patientinnen und Patienten nach folgenden Regeln zensiert: 1) am Leben und keine radiologische Progression nach modifizierten RANO-LGG gemäß BIRC: Zensierung zum Datenschnitt; 2) Progression oder Tod nach zwei oder mehr nicht adäquaten oder fehlenden Tumorbewertungen: Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung; 3) anschließende Antitumorthherapie vor einer durch das BIRC bestätigten Progression: Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor Beginn der Antitumorthherapie. Zensierungsgründe wurden nicht berichtet.

²⁾ Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

³⁾ 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 $\geq$ 2 cm vs. längster Durchmesser < 2 cm)“.

Abkürzungen: BIRC: Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; RANO-LGG: Response Assessment for Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma.

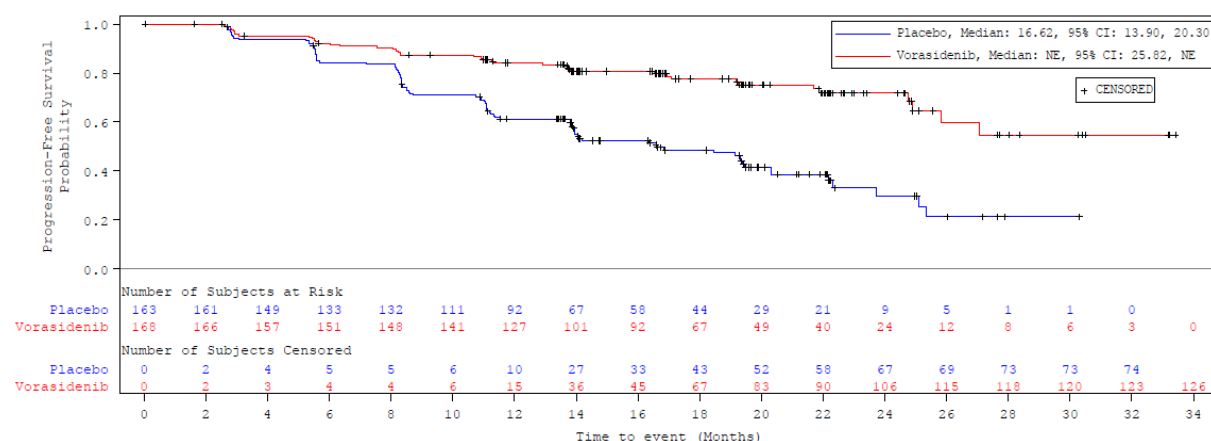


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für „PFS nach prüfärztlicher Einschätzung“; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023) [22]

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; NE: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Epileptische Anfälle

Tabelle 23: Anzahl der Personen mit mindestens einem epileptischen Anfall zu den einzelnen Visiten im Beobachtungszeitraum; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)

Studie INDIGO Personen mit mindestens einem epileptischen Anfall zu ... ¹⁾	Vorasicenib N = 168 n (%)		Placebo N = 163 n (%)	
	Erhebung ²⁾	Personen mit Ereignis ³⁾	Erhebung ²⁾	Personen mit Ereignis ³⁾
Baseline ⁴⁾	162 (96,4)	20 (12,3)	152 (93,3)	20 (13,2)
Visite 1	163 (97,0)	23 (14,1)	160 (98,2)	24 (15,0)
Visite 2	164 (97,6)	24 (14,6)	156 (95,7)	19 (12,2)
Visite 3	163 (97,0)	21 (12,9)	152 (93,3)	17 (11,2)
Visite 4	159 (94,6)	21 (13,2)	153 (93,9)	17 (11,1)
Visite 5	150 (89,3)	23 (15,3)	149 (91,4)	16 (10,7)
Visite 6	151 (89,9)	22 (14,6)	150 (92,0)	15 (10,0)
Visite 7	148 (88,1)	21 (14,2)	142 (87,1)	17 (12,0)
Visite 8	145 (86,3)	18 (12,4)	133 (81,6)	15 (11,3)
Visite 9	143 (85,1)	17 (11,9)	132 (81,0)	14 (10,6)
Visite 10	138 (82,1)	15 (10,9)	129 (79,1)	17 (13,2)
Visite 11	132 (78,6)	11 (8,33)	116 (71,2)	12 (10,3)
Visite 12	135 (80,4)	14 (10,4)	114 (69,9)	12 (10,5)
Visite 13	132 (78,6)	11 (8,33)	107 (65,6)	13 (12,1)
Visite 14	127 (75,6)	12 (9,45)	94 (57,7)	10 (10,6)
Visite 15	119 (70,8)	16 (13,5)	90 (55,2)	8 (8,89)
Visite 16	106 (63,1)	9 (8,49)	75 (46,0)	7 (9,33)
Visite 17	98 (58,3)	14 (14,3)	66 (40,5)	5 (7,58)
Visite 18	87 (51,8)	8 (9,20)	56 (34,4)	7 (12,5)
Visite 19	78 (46,4)	8 (10,3)	50 (30,7)	6 (12,0)
Visite 20	73 (43,5)	9 (12,3)	42 (25,8)	5 (11,9)
Visite 21	64 (38,1)	6 (9,38)	37 (22,7)	4 (10,8)
Visite 22	57 (33,9)	7 (12,3)	33 (20,3)	4 (12,1)
Visite 23	51 (30,4)	6 (11,8)	27 (16,6)	2 (7,41)
Visite 24	43 (25,6)	3 (6,98)	23 (14,1)	3 (13,0)
Visite 25	39 (23,2)	2 (5,13)	18 (11,0)	3 (16,7)
Visite 26	32 (19,0)	2 (6,25)	11 (6,75)	1 (9,09)
Visite 27	30 (17,9)	2 (6,67)	10 (6,13)	1 (10,0)
Visite 28	24 (14,3)	1 (4,17)	9 (5,52)	2 (22,2)
Visite 29	17 (10,1)	2 (11,8)	5 (3,07)	0 (0)
Visite 30	14 (8,33)	0 (0)	4 (2,45)	0 (0)
Visite 31	9 (5,36)	1 (11,1)	3 (1,84)	0 (0)

Studie INDIGO Personen mit mindestens einem epileptischen Anfall zu ... ¹⁾	Vorasidenib N = 168 n (%)		Placebo N = 163 n (%)	
	Erhebung ²⁾	Personen mit Ereignis ³⁾	Erhebung ²⁾	Personen mit Ereignis ³⁾
Visite 32	9 (5,36)	0 (0)	2 (1,23)	0 (0)
Visite 33	6 (3,57)	2 (33,3)	1 (0,61)	0 (0)
Visite 34	6 (3,57)	1 (16,7)	1 (0,61)	0 (0)
Visite 35	3 (1,79)	1 (33,3)	1 (0,61)	0 (0)
Visite 36	3 (1,79)	2 (66,7)	0 (0)	n. a.
Visite 37	1 (0,60)	0 (0)	0 (0)	n. a.

¹⁾ Das Auftreten von epileptischen Anfällen im Verlauf der Studienbehandlung wird über eine studienärztliche Dokumentation bei jeder Studienvsiste erfasst und beruht auf der Auswertung der Patiententagebücher über den jeweils vorangegangenen 28-Tage-Zyklus (s. Kapitel 2.3.2).

²⁾ Bezogen auf das FAS.

³⁾ Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen eine studienärztliche Dokumentation der epileptischen Anfälle zur jeweiligen Visite vorliegt.

⁴⁾ Retrospektive Erhebung von epileptischen Anfällen innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn der Studienbehandlung durch das ärztliche Studienpersonal. Da die Erhebungen für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ jeweils zu den Visiten an Tag 1 eines Zyklus stattfinden sollten, beginnend mit „Zyklus 1“, ist unklar, inwiefern sich Visite 1 von Baseline unterscheidet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; n. a.: nicht anwendbar.

Kaplan-Meier-Kurven für die Sicherheitsendpunkte

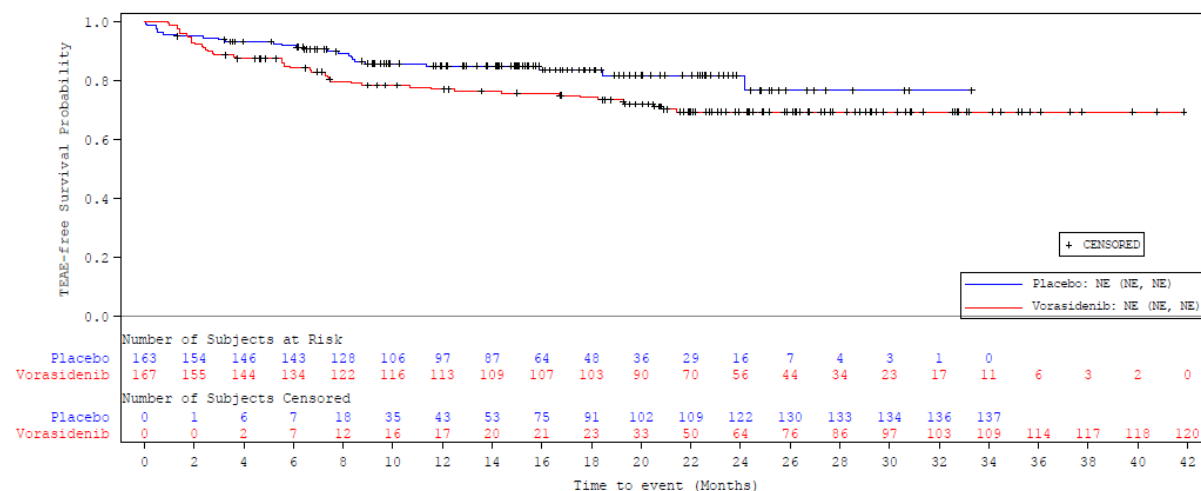


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Schwere UE“; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023) [21]

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

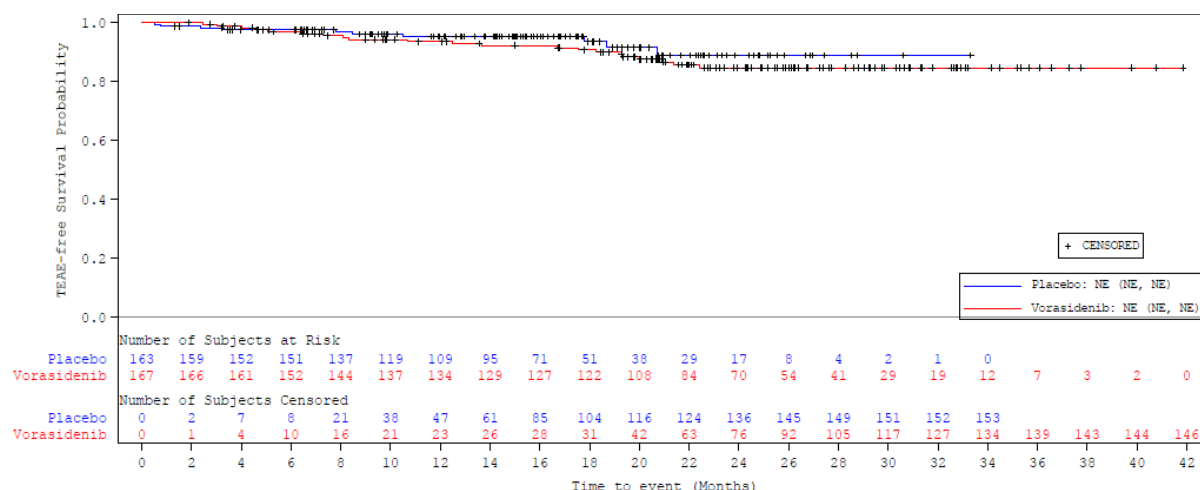


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „SUE“; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023) [21]

Abkürzungen: NE: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

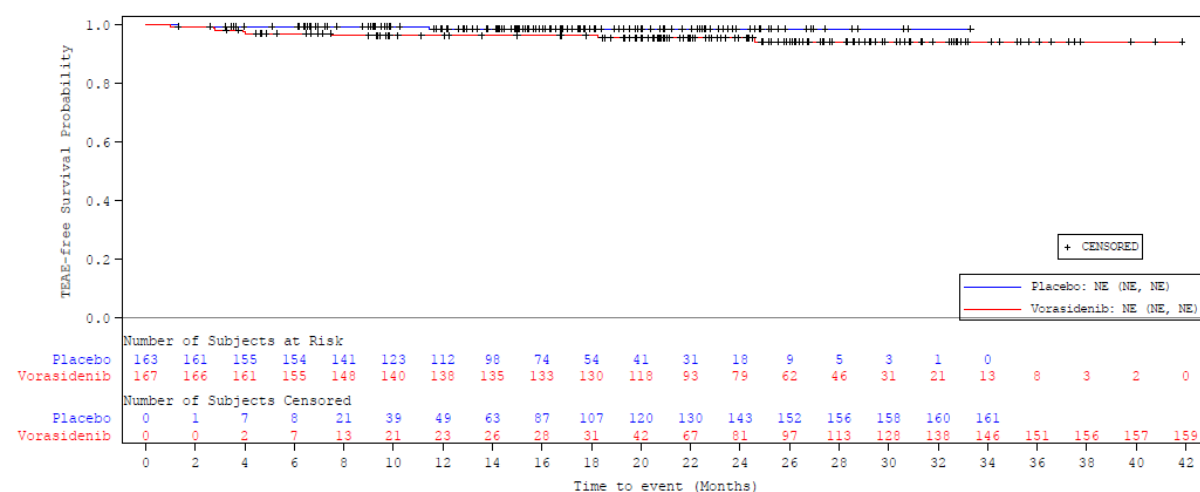


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 06.09.2023) [21]

Abkürzungen: NE: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.