

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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**

Dossierbewertung vom 16. Februar 2026

Datum des Amendments: 10. April 2026

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Methodische Aspekte.....	7
4.1 Epileptische Anfälle.....	7
4.2 Tumorwachstum.....	9
4.3 Sicherheit .....	11
5 Verzerrungspotential auf Studienebene.....	12
6 Ergebnisse .....	13
6.1 Morbidität .....	13
6.2 Sicherheit .....	15
Referenzen .....	17
Anhang .....	18

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Rate der epileptischen Anfälle zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungsdauer; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023).....	13
Tabelle 2:	Rate der epileptischen Anfälle aus Zero-Inflated negativ binomiale Regressionsmodell; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023) .....	14
Tabelle 3:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 07.03.2023) .....	15
Tabelle 4:	Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad $\geq 3$ ; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 07.03.2023) .....	16
Tabelle 5:	Angaben zur Patientendisposition; Studie INDIGO (Datenschnitt vom 06.09.2023) ....	18
Tabelle 6:	Prozentuale Veränderung des Tumorzvolumens zu Zyklus 13; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023).....	19
Tabelle 7:	Ergebnisse für die Tumorzvolumensrate; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023).....	19

## Abkürzungsverzeichnis

BIRC	Verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (Blinded Independent Review Committee)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
LMM	Linear Mixed Effects Model
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: 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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 10. November 2025 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie INDIGO (AG881-C-004) für die Nutzenbewertung herangezogen, 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 Nutzenbewertung wurde am 16. Februar 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 23. März 2026 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In seiner schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung legte der pU Angaben aus der Studie INDIGO zur Patientendisposition zum 4. Datenschnitt vom 06.09.2023 vor sowie Erläuterungen zur Operationalisierung und zusätzliche Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Epileptische Anfälle“. Des Weiteren erörterte er in seiner Stellungnahme die Bedeutung der Endpunkte „Tumorzusammenhang“ und „Progressionsfreies Überleben“, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, das Verzerrungspotential der Studie INDIGO und legte Gesamtraten für „Unerwünschte Ereignisse“ aus der Studie INDIGO für die Sicherheitspopulation zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 vor.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung legte der pU schriftlich weitere Analysen zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ zum 3. Datenschnitt vom 07.03.2023 vor.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und (Neu-)Bewertung der Auswertungen zu den Endpunkten „Epileptische Anfälle“, „Tumorzusammenhang“, Gesamtraten der „Unerwünschte Ereignisse“ und „UE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ zum 3. Datenschnitt sowie der Angaben zur Patientendisposition zum 4. Datenschnitt.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 09.03.2026 und 27.03.2026 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Erläuterungen und Auswertungen aus der Studie INDIGO zur Patientendisposition zum 4. Datenschnitt, den Endpunkten „Epileptische Anfälle“, „Unerwünschte Ereignisse“ und „UE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“ zum 3. Datenschnitt sowie die mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen für den Endpunkt „Tumorwachstum“ nachbewertet und dargestellt.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Vorasidenib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Herstellerdossier zu Vorasidenib [4]
- Nutzenbewertung zu Vorasidenib [1]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 09.03.2026 [5]
- Studienprotokoll der Studie INDIGO [2]
- Schriftliche Nachreichungen nach der mündlichen Anhörung des pU vom 27.03.2026 [6]

## 4 Methodische Aspekte

### 4.1 Epileptische Anfälle

Der pU legte im Dossier vergleichende Auswertungen zur Häufigkeit epileptischer Anfälle zur Ableitung des Zusatznutzens vor und reichte im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Angaben zu in der Nutzenbewertung adressierten Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung und Validität der Erhebung ein.

#### Operationalisierung

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

Der pU klärt in seiner Stellungnahme auf, dass die „Baseline-Erhebung“ der epileptischen Anfälle – die retrospektive (nicht tagebuchbasierte) Erfassung der Anfallshäufigkeit in den 30 Tagen vor Beginn der Studienmedikation – zu „Visite 1“ stattfand und die Daten für den ersten Bewertungszyklus im Rahmen der Studienmedikation (ca. 30 Tage zwischen Zyklus 1, Tag 1 bis Zyklus 2, Tag 1) zu „Visite 2“ erfasst wurden. Die Angaben zum Rücklauf wurden entsprechend dargestellt.

Mit diesen Angaben sind die in der Nutzenbewertung adressierten Unklarheiten der Operationalisierung für diesen Endpunkt beseitigt.

#### Validität

##### *Schulung zum Patiententagebuch*

Der pU legt in seiner schriftlichen Stellungnahme das Tagebuch in Schriftform vor und erläutert, dass die Patientinnen und Patienten zu Beginn der Studie zur Handhabung der Tagebücher geschult wurden. In den Tagebüchern ist eine Beschreibung zur Handhabung enthalten. [5]

##### *Rücklaufquoten*

Der pU erläutert, dass die Rücklaufquoten der Tagebuchdaten, die auf der studienärztlichen Dokumentation und nicht auf den Tagebuchdaten selbst beruhen, dem Rücklauf *vollständig* ausgefüllter Tagebücher entsprechen. Das bedeutet, dass Tagebücher, die von den Patientinnen und Patienten unvollständig ausgefüllt wurden, nicht in die Auswertungen eingingen. Unklar bleibt, warum die Auswertungen der *Anfallshäufigkeit* nicht auf den Tagebuchdaten der Patientinnen und Patienten direkt beruhen, sondern auf der Anfallsdokumentation durch das ärztliche Prüfpersonal, die für Ihre Dokumentation die Anfallshäufigkeit aus den Patiententagebüchern aufsummieren mussten. Es ist unklar, an wie vielen Zentren eine Qualitätskontrolle der Dokumentation durch eine zweite Person durchgeführt wurde. Die zusätzlich vom Prüfpersonal vorgenommene Anfallsbewertung z. B. zur Art der Anfälle, war nicht Gegenstand der vorgelegten Auswertungen.

Für die Nutzenbewertung wird die Vollständigkeit der Tagebuchdaten zu den angegebenen Rücklaufquoten angenommen. Ab Visite 12 (von maximal 35 Visiten) im Placebo-Arm und ab Visite 16 (von maximal 38 Visiten) im Vorasidenib-Arm lagen von weniger als 70 % der Patientinnen und Patienten Angaben zur epileptischen Anfallshäufigkeit vor [1].

##### *Validität der Baseline-Erhebung*

Der pU führt nicht aus, inwieweit die Häufigkeit epileptischer Anfälle retrospektiv über einen 30-Tage-Zeitraum valide erfasst werden kann.

### *Einordnung der epileptischen Anfälle (UE vs. explorativer Wirksamkeitsendpunkt)*

Der pU führt in seiner schriftlichen Stellungnahme aus, dass epileptische Anfälle protokollgemäß als UE dokumentiert werden, sofern es sich um neu aufgetretene Ereignisse oder um eine Verschlechterung bereits bestehender Ereignisse handelte oder wenn eine Änderung in der Medikation erforderlich war. Dementsprechend wurde ein epileptischer Anfall nur dann als UE dokumentiert, wenn eine Verschlimmerung vorlag oder wenn die Kriterien für ein SUE zutrafen (z. B. Hospitalisierung). Bei fortdauernden epileptischen Anfällen in der Krankengeschichte, bei leichten Anfällen und wenn keine Änderung der Medikation erforderlich war und keine Kriterien für ein SUE zutrafen, wurde entsprechend kein UE dokumentiert. [5]

Mit diesen Ausführungen ist die Abgrenzung zwischen „epileptischen Anfällen als explorativer Endpunkt“ und „epileptischen Anfällen als UE“ hinreichend adressiert.

### *Gruppe der Patientinnen und Patienten mit „anhaltenden epileptischen Anfällen“ vs. „Prävalenz epileptischer Anfälle zu Studienbeginn“*

Der pU führt in seiner schriftlichen Stellungnahme aus, dass nur wenige Patientinnen und Patienten in den 30 Tagen vor Beginn der Studienmedikation einen aktiven epileptischen Anfall hatten (Prävalenz epileptischer Anfälle zu Studienbeginn). Davon waren 12 % der Patientinnen und Patienten in jedem Studienarm betroffen. Die weiteren Angaben zu den „anhaltenden epileptischen Anfällen“ („ongoing seizures“) beziehen sich hingegen auf wiederkehrende epileptische Anfälle aus der Krankengeschichte der Patientinnen und Patienten. „Anhaltende Anfälle“ in der Vergangenheit hatte nach dieser Definition ungefähr die Hälfte der Studienpopulation (52 % der Personen im Vorasidenib-Arm und 56 % im Placebo-Arm).

Mit diesen Erläuterungen ist die Abgrenzung zwischen „anhaltenden epileptischen Anfällen“ und „Prävalenz epileptischer Anfälle zu Studienbeginn“ hinreichend adressiert.

Zusammenfassend wird auf Basis der nachgereichten Angaben trotz der bestehenden Unklarheit der Dokumentation durch das studienärztliche Personal insgesamt von einer hinreichend validen Erfassung der Häufigkeit epileptischer Anfälle im Behandlungsverlauf mittels der Patiententagebücher ausgegangen.

Die Validität der retrospektiven Baseline-Erhebung wird weiterhin als fraglich eingeschätzt.

### Einschätzung der nachgereichten statistischen Auswertungen

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU im Dossier eine vergleichende Analyse der Studienarme bezüglich der „Rate epileptischer Anfälle pro Personenjahr“ heran [4]. Die Raten in den Behandlungsgruppen wurden mittels eines negativ binomialen Regressionsmodells geschätzt.

In der Nutzenbewertung von Vorasidenib wurden Unsicherheiten bezüglich der Robustheit der Ergebnisse der vorgelegten Auswertungen angemerkt. Der pU legt in seiner schriftlichen Stellungnahme zwei Sensitivitätsanalysen vor: zum einen die Berechnung der „Rate Ratio zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungszeit“ und zum anderen ein „Zero-Inflated negativ Binomialmodell“. Des Weiteren legt der pU eine graphische Darstellung der Anfallshäufigkeit über die Zeit vor.

Die Auswahl der medianen Beobachtungszeit als fixen Zeitpunkt für die erste der beiden Sensitivitätsanalysen wurde nicht weiter begründet und ist nur bedingt nachvollziehbar, da weiterhin die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen eingeschränkt sind. Die mediane Beobachtungsdauer für Anfälle betrug im Vorasidenib-Arm 17,6 Monate, unter Placebo betrug sie 13,9 Monate, die mediane Beobachtungsdauer über beide Studienarmen hinweg betrug 15,5 Monate. Für die Sensitivitätsanalyse wurde der Zyklus verwendet, der der Visite unmittelbar nach 15,5 Monaten entsprach.

Zu Visite 15, die ungefähr nach 15 Monaten stattfand, lagen im Vorasidenib-Arm nur noch für 71 % der Patientinnen und Patienten und im Placebo-Arm für 55 % Daten zu diesem Endpunkt vor; zu Visite 16 waren es 63 % und 46 %.

Die graphische Darstellung der Häufigkeiten epileptischer Anfälle zu den einzelnen Visiten (s. Abbildung 1) zeigt, dass bereits zu Baseline, wie in den nachfolgenden frühen Studienvisiten, eine kleine Anzahl an Patientinnen und Patienten überwiegend im Placebo-Arm eine extrem hohe Anfallshäufigkeit (> 100 Anfälle in einem Behandlungszyklus über 30 Tage) aufwies. Der pU legt keine weiteren Analysen vor, die eine mögliche „Hebelwirkung“ dieser Extremwerte auf die Ergebnisse untersucht.

Zusammenfassend zeigen die nachgereichten Sensitivitätsanalysen konsistente Ergebnisse für die „Rate epileptischer Anfälle pro Personenjahr“ (s. Kapitel 6.1). Es bleibt eine Unsicherheit in Bezug auf die Frage, ob eine im Verhältnis kleine Gruppe an Patientinnen und Patienten diesen Effekt treibt.

#### Verzerrungspotential des Endpunkts „Epileptische Anfälle“

Aufgrund der unvollständigen Beobachtungen in Folge zu geringer Rücklaufquoten und den konstanten Unterschieden im Rücklauf > 5 % zwischen den Studienarmen bezogen auf das FAS ab Visite 11, wird für den Endpunkt weiterhin von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen [1].

## **4.2 Tumorwachstum**

### Operationalisierung

Zur Bewertung des Tumorwachstums hat der pU im Herstellerdossier Auswertungen zur prozentualen Veränderung des Tumolvolumens (gemessen in Kubikmillimetern) und zur prozentualen Veränderung der Tumorwachstumsrate gemessen anhand der Veränderung des Tumolvolumens alle 6 Monate während der Behandlung vorgelegt. Die Tumorwachstumsrate war als weiterer sekundärer Endpunkt der Studie INDIGO definiert. Das Tumolvolumen wurde lediglich für die Analyse der Tumorwachstumsrate erfasst und stellte keinen präspezifizierten Endpunkt in der Studie INDIGO dar. Die Bestimmung des Tumolvolumens wurde durch das BIRC zu Baseline durchgeführt und folgte anschließend dem Zeitplan der Tumorbewertung für das progressionsfreie Überleben (s. [1]). Dabei wurden regelmäßige Tumorbewertungen mittels MRT bis zu einer vom BIRC bestätigten Krankheitsprogression bzw. bis zum Beginn einer neuen Antitumorthherapie durchgeführt.

### Patientenrelevanz

Die Erhebungen zum Tumorwachstum, operationalisiert mittels bildgebender Verfahren, werden nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen, da die Erhebungen nicht in Zusammenhang mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik erfolgen.

Es wird darauf hingewiesen, dass der Endpunkt „Tumorwachstum“ über den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in Form einer Zunahme des Tumolvolumens entsprechend eines Progresses bereits teilweise erfasst wird. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt [1].

### Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die dargestellten Effekte zum **Tumorvolumen** beruhen auf modellbasierten Schätzungen aus einem MMRM-Ansatz. Die Aussagekraft solcher Schätzungen hängt wesentlich von den zugrunde gelegten Modellannahmen ab, insbesondere im Hinblick auf den Umgang mit fehlenden Werten. Das Modell setzt voraus, dass fehlende Messwerte hinreichend durch beobachtete Daten erklärt werden können („Missing at Random“). Ob diese Annahme im vorliegenden Kontext erfüllt ist, lässt sich anhand der vorgelegten Informationen jedoch nicht abschließend beurteilen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass bildgebende Folgeuntersuchungen beispielsweise bei Progression oder nachfolgender Antitumorthherapie nicht vorgesehen waren. Damit kann nicht ausgeschlossen werden, dass fehlende Daten mit dem Krankheitsverlauf in Zusammenhang stehen und die modellbasierten Schätzungen entsprechend beeinflussen. In der Studie INDIGO lagen ab Zyklus 16 (von maximal 34 Zyklen) Auswertungen zum Tumorvolumen von weniger als 80 % (75 % bzw. 56 %) der Patientinnen und Patienten im Vorasidenib- bzw. Placebo-Arm vor, wobei der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den beiden Studienarmen zu Zyklus 16 mit 19 % sehr hoch war.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Tumorumfänge bereits zu Baseline eine ausgeprägte Streuung aufwiesen. In solchen Situationen können Mittelwertvergleiche sowie modellbasierte Schätzungen stärker durch einzelne große Werte beeinflusst werden, was die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert.

Die dargestellten Effekte zur **Tumorwachstumsrate** beruhen auf der Annahme eines exponentiellen Tumorwachstums und wurden anhand eines linearen Modells mit gemischten Effekten (Linear Mixed Effects Model (LMM)) berechnet. Dabei wurde die logarithmisch transformierte Tumorwachstumsrate alle 6 Monate modelliert, mit der Behandlungsgruppe, der Zeit, der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit, dem Logarithmus des Tumorvolumens bei Studienbeginn und dem Stratifizierungsfaktor „1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert)“ als feste Effekte. In die Auswertung gingen alle Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Tumorbewertung ein und es wurde lediglich das Modell der gemittelten Effekte über die gesamte Beobachtungsdauer dargestellt. Wie bereits oben ausgeführt, war die Anzahl fehlender Tumorbewertungen in beiden Studienarmen ab Zyklus 16 sehr hoch (> 20 %) und nahm danach stetig zu, sodass zu Zyklus 25 (von maximal 34 Zyklen) nur noch für weniger als ein Drittel der Patientinnen und Patienten (27 % im Vorasidenib-Arm und 15 % im Placebo-Arm) eine Tumorbewertung vorlag.

Die Annahme eines exponentiellen Tumorwachstums für das LMM war im Studienprotokoll präspezifiziert und wurde im Herstellerdossier damit begründet, dass für Gliome bei einer zweidimensionalen Messung über den Tumor-Durchmesser ein lineares Wachstum beobachtet wird [3] und dies im Tumorvolumen einem exponentiellen Wachstum entsprechen würde. Literatur, die ein exponentielles Volumenwachstum von niedriggradigen Gliomen belegt, wurde nicht angegeben. Auch eine graphische Darstellung, welche die Annahme eines exponentiellen Tumorwachstums für die Modellierung der Tumorwachstumsrate in der Studie INDIGO nahelegen würde, wurde nicht vorgelegt. Daher lässt sich die Annahme eines exponentiellen Tumorwachstums für das LMM im vorliegenden Kontext anhand der vorgelegten Informationen nicht abschließend beurteilen.

Vor dem Hintergrund der genannten methodischen Einschränkungen, der teilweisen Doppelerfassung über den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ und der fehlenden unmittelbaren Patientenrelevanz werden die Ergebnisse zur Veränderung des Tumorvolumens und der Tumorwachstumsrate im Anhang dargestellt.

### 4.3 Sicherheit

Der pU reicht im Nachgang der mündlichen Anhörung Ereigniszeitanalysen zum 3. Datenschnitt der Studie INDIGO (07.03.2023) für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“ sowie „UE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse“.

Die Auswertungen beziehen sich auf die Gesamtraten in den Kategorien „UE jeglichen Schweregrads“, „Schwere UE“, „SUE“ und „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“. Ergänzend berichtet der pU die Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE von besonderem Interesse (Alanin-Aminotransferase erhöht) mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Die Auswertungen werden als adäquat betrachtet.

#### Verzerrungspotential des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ zum 3. Datenschnitt

Das Verzerrungspotential wird wegen der potentiell informativen Zensierung aufgrund der Beendigung der Beobachtung bei Beendigung der Studienbehandlung für die Kategorien „Schwere UE“, „SUE“ und „UE jeglichen Schweregrads“ als hoch eingestuft. 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. Mögliche Abbruchgründe waren Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod, je nachdem, was früher auftrat.

## **5 Verzerrungspotential auf Studienebene**

Mit der Nachreichung der Auswertungen zu den UE zum 3. Datenschnitt liegen nun Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu demselben Datenschnitt aus der Studie INDIGO vor, der für die Nutzenbewertung von Vorasidenib als adäquat eingeschätzt wird (s. [1]). Damit wird das Verzerrungspotential für die Studie INDIGO auf Studienebene für den 3. Datenschnitt als niedrig bewertet und anstelle der Sicherheitsdaten zum 4. Datenschnitt werden die Sicherheitsdaten zum 3. Datenschnitt für die Nutzenbewertung betrachtet.

### **Angaben zur Patientendisposition in der Studie INDIGO zum 4. Datenschnitt**

Im ursprünglichen Dossier zu Vorasidenib legte der pU Ereigniszeitanalysen zu den Sicherheitsdaten („Unerwünschte Ereignisse“) aus der Studie INDIGO lediglich zum 4. Datenschnitt vor. Die Disposition der Patientinnen und Patienten zum 4. Datenschnitt war nicht berichtet.

Die nachgereichten Angaben des pU zum Patientenfluss zum 4. Datenschnitt in der Studie INDIGO werden im Anhang ergänzend dargestellt, werden aber vor dem Hintergrund der nachgereichten Analysen der Sicherheitsdaten zum 3. Datenschnitt nicht mehr für die Nutzenbewertung von Vorasidenib betrachtet.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Morbidität

#### Epileptische Anfälle

Insgesamt hatte ca. ein Drittel der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen (31,5 % im Vorasidenib-Arm und 33,7 % im Placebo-Arm) mindestens einen epileptischen Anfall ab Beginn der Studienmedikation. Zu den einzelnen Visiten lag der Anteil bei  $\leq 15$  % in beiden Studienarmen (bezogen auf alle Personen, für die zu einer Visite Daten für diesen Endpunkt vorlagen; s. Tabelle 23 in der Nutzenbewertung zu Vorasidenib [1]).

Die nachgereichten Sensitivitätsanalysen zeigen konsistente Ergebnisse für die „Rate epileptischer Anfälle pro Personenjahr“ (Tabelle 1 und Tabelle 2). Es bleibt eine Unsicherheit in Bezug auf die Frage, ob die relativ wenigen Personen mit sehr hoher Anfallshäufigkeit diesen Effekt treiben (zur Erläuterung s. Kapitel 4.1).

*Tabelle 1: Rate der epileptischen Anfälle zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungsdauer; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)*

<b>Studie INDIGO Rate der epileptischen Anfälle zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungsdauer</b>	<b>Vorasidenib N = 168</b>	<b>Placebo N = 163</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	51 (30,4)	55 (33,7)
Anzahl epileptischer Anfälle	1.336	3.726
Anzahl der Personenjahre bis zum medianen Follow-up-Zeitpunkt	188,3	167,8
Anzahl epileptischer Anfälle pro Personenjahr	7,1	22,2
Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] <sup>1)</sup>	4,7 [2,5; 8,6]	10,9 [5,5; 21,8]
Rate Ratio der epileptischen Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert	0,43 [0,18; 1,00]; 0,0489	

<sup>1)</sup> 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 medianen Beobachtungsdauer wird als Offset-Variable im Modell verwendet. Der mediane Follow-up-Zeitpunkt wird definiert als die Visite, die unmittelbar auf die mediane Beobachtungsdauer aller Studienteilnehmenden für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ folgt.

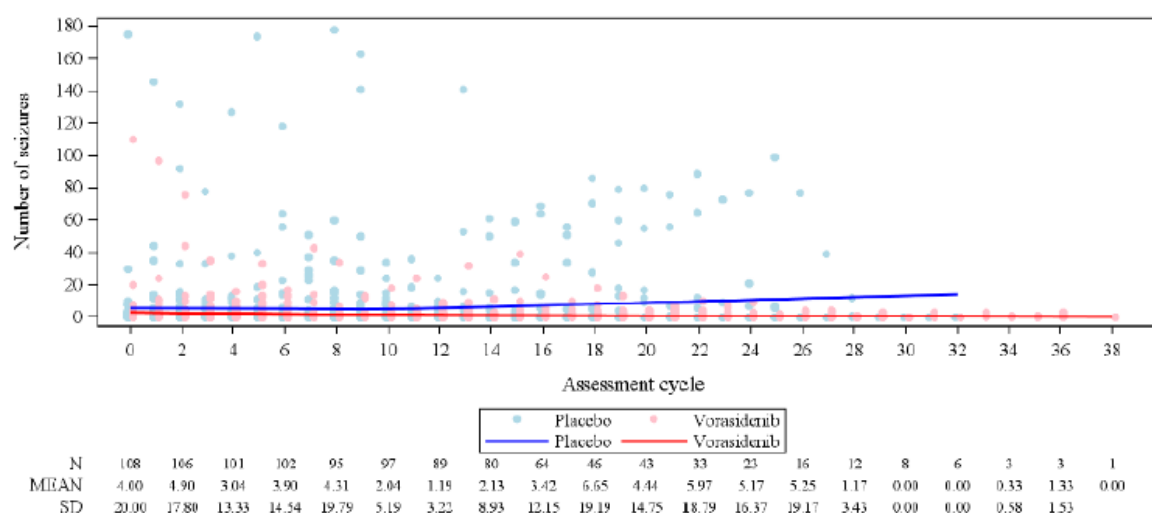
Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall.

**Tabelle 2: Rate der epileptischen Anfälle aus Zero-Inflated negativ binomialem Regressionsmodell; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)**

<b>Studie INDIGO Rate der epileptischen Anfälle aus Zero-Inflated negativ binomialem Regressionsmodell</b>	<b>Vorasidenib N = 168</b>	<b>Placebo N = 163</b>
Personen mit Ereignis, n (%)	53 (31,5)	55 (33,7)
Anzahl epileptischer Anfälle	1.541	5.124
Anzahl der Personenjahre	259,8	211,4
Anzahl epileptischer Anfälle pro Personenjahr	5,9	24,2
Rate der epileptischen Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] <sup>1)</sup>	4,4 [2,3; 8,3]	12,6 [5,4; 29,3]
Rate Ratio der epileptischen Anfälle pro Personenjahr [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert	0,35 [0,13; 0,94]; 0,04	

<sup>1)</sup> Zero-Inflated 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.



**Abbildung 1: Darstellung der Anfallshäufigkeit über die Zeit für Personen mit mindestens 1 epileptischem Anfall; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023) [5]**

## 6.2 Sicherheit

### Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 3 sind die nachgereichten Ereigniszeitanalysen für „SUE“, „Schwere UE“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ für den 3. Datenschnitt dargestellt. Während wie erwartet die Endpunkte „SUE“ und „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Ereigniszeitanalysen aufweisen, zeigt sich beim Endpunkt „Schwere UE“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Vorasidenib.

Bei den nachgereichte Ereigniszeitanalysen für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse zeigt sich für den Endpunkt „SUE“ ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für „Schwere UE“ (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Vorasidenib. Für den Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ wurden vom pU keine Ereigniszeitanalysen für die UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse nachgereicht. Auch die Ereignisraten für diesen Endpunkt sind zum 3. Datenschnitt nicht berichtet.

Der pU gibt an, dass die statistisch signifikanten Unterschiede bei dem Endpunkt „Schwere UE“ vor allem auf das schwere UE von besonderem Interesse „Alanin-Aminotransferase erhöht“ zurückzuführen sind. Die nachgereichten Ereigniszeitanalysen für „Alanin-Aminotransferase erhöht“ sind in Tabelle 4 dargestellt.

*Tabelle 3: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 07.03.2023)*

<b>Studie INDIGO Zusammenfassung der UE</b> <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	<b>Vorasidenib N = 167</b> <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]<sup>1)</sup></i>	<b>Placebo N = 163</b> <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]<sup>1)</sup></i>	<b>Vorasidenib vs. Placebo</b> <i>HR [95%-KI]</i> <i>p-Wert<sup>2)</sup></i>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
UE	165 (98,8) 0,49 [0,39; 0,53]	155 (95,1) 0,49 [0,36; 0,72]	
SUE	20 (12,0) n. a. [n. a.; n. a.]	10 (6,1) n. a. [n. a.; n. a.]	1,51 [0,70; 3,24] 0,29
schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	45 (26,9) n. a. [n. a.; n. a.]	26 (16,0) n. a. [n. a.; n. a.]	1,62 [0,996; 2,63] 0,0496
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>3)</sup>	7 (4,2) n. a. [n. a.; n. a.]	2 (1,2) n. a. [n. a.; n. a.]	3,29 [0,68; 15,9] 0,12

<b>Studie INDIGO Zusammenfassung der UE</b> <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	<b>Vorasidenib N = 167</b> <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]<sup>1)</sup></i>	<b>Placebo N = 163</b> <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]<sup>1)</sup></i>	<b>Vorasidenib vs. Placebo</b> <i>HR [95%-KI] p-Wert<sup>2)</sup></i>
<b>Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>			
UE	160 (95,8) 0,53 [0,49; 0,92]	153 (93,9) 0,92 [0,62; 1,28]	
SUE	14 (8,4) n. a. [n. a.; n. a.]	5 (3,1) n. a. [n. a.; n. a.]	1,91 [0,68; 5,36] 0,21
schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	40 (24,0) n. a. [n. a.; n. a.]	20 (12,3) n. a. [n. a.; n. a.]	1,86 [1,09; 3,19] 0,022
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>3)</sup>	k. A.	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

<sup>2)</sup> 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  $\geq 2$  cm vs. längster Durchmesser  $< 2$  cm)“.

<sup>3)</sup> 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.

**Tabelle 4: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; Studie INDIGO, Sicherheitspopulation (Datenschnitt vom 07.03.2023)**

<b>Studie INDIGO Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	<b>Vorasidenib N = 167</b> <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]<sup>1)</sup></i>	<b>Placebo N = 163</b> <i>Personen mit Ereignis, n (%)</i> <i>Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI]<sup>1)</sup></i>	<b>Vorasidenib vs. Placebo</b> <i>HR [95%-KI] p-Wert<sup>2)</sup></i>
Alanin-Aminotransferase erhöht	17 (10,2) n. a. [n. a.; n. a.]	2 (1,2) n. a. [n. a.; n. a.]	7,99 [1,84; 34,6] 0,001

<sup>1)</sup> Kaplan-Meier-Schätzung, KI nach Brookmeyer und Crowley.

<sup>2)</sup> 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  $\geq 2$  cm vs. längster Durchmesser  $< 2$  cm)“.

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

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Vorasidenib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2026. [Zugriff: 27.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9347/2026-02-16\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Vorasidenib\\_D-1256.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9347/2026-02-16_Nutzenbewertung-G-BA_Vorasidenib_D-1256.pdf).
2. **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.
3. **Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al.** Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. Ann Neurol 2003;53(4):524-528. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.10528>.
4. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA); 10.11.2025. [Zugriff: 27.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9344/2025\\_11\\_10\\_Modul4A\\_Vorasidenib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9344/2025_11_10_Modul4A_Vorasidenib.pdf).
5. **Servier Deutschland.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Vorasidenib [unveröffentlicht]. 09.03.2026.
6. **Servier Deutschland.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Vorasidenib; Nachreichung [unveröffentlicht]. 27.03.2026.

## Anhang

### Patientendisposition in der Studie INDIGO zum 4. Datenschnitt

Tabelle 5: Angaben zur Patientendisposition; Studie INDIGO (Datenschnitt vom 06.09.2023)

Studie INDIGO Allgemeine Angaben	Vorasidenib N = 168 n (%)	Placebo N = 163 n (%)
Randomisierte Personen	168 (100)	163 (100)
Personen nicht behandelt	1 (0,6)	0 (0)
Fortsetzung der Studienmedikation	118 (70,2)	0 (0)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation Aufgrund von:	49 (29,2)	163 (100)
UE	8 (4,8)	2 (1,2)
Zentral bestätigte radiologische Krankheitsprogression	31 (18,5)	77 (47,2)
Klinische Progression ohne radiologische Progression	0 (0)	1 (0,6)
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (0,6)	2 (1,2)
Entzug der Einverständniserklärung	5 (3,0)	8 (4,9)
Andere	4 (2,4)	73 (44,8)
<i>Abbruch der Teilnahme an der Studie</i>		
Tod	2 (1,2)	0 (0)
Entzug der Einverständniserklärung	6 (3,6)	6 (3,7)

Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Ergebnisse zum Tumorwachstum in der Studie INDIGO zum 3. Datenschnitt

Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte „Veränderung des Tumolvolumens“ und „Tumorwachstumsrate“ betrug 16,7 Monate im Vorasidenib-Arm und 13,8 Monate im Placebo-Arm. Die minimale Beobachtungsdauer betrug jeweils 1,8 bzw. 2,5 Monate und die maximale Beobachtungsdauer 33,2 bzw. 30,3 Monate.

#### Tumolvolumen

In Tabelle 6 ist die mittlere prozentuale Veränderung des Tumolvolumens zu Zyklus 13 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt lagen in beiden Behandlungsarmen Tumolvolumenmessungen von über 70 % der Patientinnen und Patienten vor (81,5 % im Vorasidenib-Arm und 73,6 % im Placebo-Arm) und es zeigte sich eine statistisch signifikante höhere prozentuale Zunahme des Tumolvolumens im Placebo- gegenüber dem Vorasidenib-Arm.

Zum nächsten angegebenen Erhebungszeitpunkt (Zyklus 16) lag die Rücklaufquote im Placebo-Arm bei unter 70 % (54 % im Placebo-Arm vs. 75 % im Vorasidenib-Arm) und bei allen darauffolgenden Erhebungszeitpunkten in beiden Studienarmen unter 70 %. Die Auswertungen zur Veränderung des Tumolvolumens basieren auf einem MMRM-Ansatz, bei dem sich mit abnehmender Zahl beobachteter Personen die Schätzungen zunehmend auf die modellierten Zusammenhänge zwischen den Messzeitpunkten stützen. Ein über die gesamte Studiendauer gemittelter Effekt wird daher nicht dargestellt.

Die Erhebung des Tumolvolumens endete nach einem Progress oder zu Beginn einer neuen Antitumorthherapie. Dadurch liegen für betroffene Patientinnen und Patienten keine weiteren auswertbaren Post-Baseline-Messungen vor. Treten solche fehlenden Werte in Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf auf, kann dies zu einer selektiven Verzerrung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ wird aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte (> 18 %) und der Unterschiede im Rücklauf zwischen den Studienarmen (> 5 %) zu Zyklus 13 als hoch eingeschätzt.

**Tabelle 6: Prozentuale Veränderung des Tumorumens zu Zyklus 13; Studie INDIGO, FAS  
(Datenschnitt vom 07.03.2023)**

<b>Studie INDIGO Veränderung des Tumorumens zu Zyklus 13</b>	<b>Vorasidenib N = 168</b>	<b>Placebo N = 163</b>
<i>Tumorumen zu Baseline (mm<sup>3</sup>)</i>		
n (%)	167 (99,4)	163 (100)
MW (SD)	16.204,4 (29.544,8)	12.819,3 (15.669,5)
Median (min; max)	9.582,0 [735,7; 332.049,3]	7.608,0 [843,8; 96.441,5]
<i>Mittlere prozentuale Veränderung des Tumorumens vom Baseline-Wert bis Zyklus 13</i>		
n (%)	137 (81,5)	120 (73,6)
LS Mean (SE) <sup>1)</sup>	0 (3,28)	36,4 (3,34)
LS-Mean-Differenz [95%-KI] <sup>1)</sup>		-36,4 [-44,7; -28,1]
p-Wert		< 0,0001

<sup>1)</sup> In das MMRM gehen die Behandlung, die Visite, die Stratifizierungsfaktoren und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte, die Baseline-Werte als Kovariablen ein. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wird zur Modellierung der Fehler innerhalb eines Subjekts verwendet. Falls das Modell mit unstrukturierter Kovarianzmatrix nicht konvergiert, wird folgende Reihenfolge verwendet: Toeplitz, AR(1) und Compound Symmetry.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### Tumorstumsrate

In Tabelle 7 ist die prozentuale Tumorstumsrate alle 6 Monate dargestellt. Es zeigte sich eine prozentual höhere Tumorstumsrate im Placebo- gegenüber dem Vorasidenib-Arm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist statistisch signifikant. Es wird darauf hingewiesen, dass nur bis Zyklus 13 (von maximal 34 Zyklen) Tumorumenmessungen von mindestens 70 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen vorlagen. Ab Zyklus 16 (dem nächsten Zyklus für die Tumorbewertung) lag die Anzahl fehlender Werte bei > 20 % in beiden Studienarmen und nahm danach stetig zu, sodass zu Zyklus 25 (von maximal 34 Zyklen) nur noch für weniger als ein Drittel der Patientinnen und Patienten (27 % im Vorasidenib-Arm und 15 % im Placebo-Arm) eine Tumorbewertung vorlag.

Aufgrund der Beendigung der Erhebung des Tumorumens nach einem Progress oder zu Beginn einer neuen Antitumorthherapie sowie einer sehr hohen Anzahl an fehlenden Werten nach Zyklus 13, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Tumorstumsrate“ als hoch eingeschätzt.

**Tabelle 7: Ergebnisse für die Tumorstumsrate; Studie INDIGO, FAS (Datenschnitt vom 07.03.2023)**

<b>Studie INDIGO Tumorstumsrate</b>	<b>Vorasidenib N = 168</b> <i>Personen mit ≥ 1 Tumorbewertung, n (%)</i> <i>Mittlere Veränderung in % [95%-KI]</i>	<b>Placebo N = 163</b> <i>Personen mit ≥ 1 Tumorbewertung, n (%)</i> <i>Mittlere Veränderung in % [95%-KI]</i>	<b>Vorasidenib vs. Placebo</b> <i>Differenz der Veränderung alle 6 Monate in % [95%-KI]</i> <i>p-Wert</i>
Tumorstumsrate alle 6 Monate in % <sup>1)</sup>	167 (99,4) -1,3 [-3,2; 0,7]	161 (98,8) 14,4 [12,0; 16,8]	15,9 [12,6; 19,3] < 0,001

<sup>1)</sup> Lineares Modell mit gemischten Effekten, bei dem die logarithmisch transformierte Tumorstumsrate alle 6 Monate modelliert wird, mit der Behandlungsgruppe, der Zeit, der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Zeit, dem Logarithmus des Tumorumens (mm<sup>3</sup>) bei Studienbeginn und dem Stratifizierungsfaktor „1p19q-Status (kodeletiert vs. nicht kodeletiert)“ als feste Effekte.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall.