

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

9. März 2026

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Vorasidenib

veröffentlicht am 16. Februar 2026

Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1256

IQWiG Bericht Nr. 2189

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Vorasidenib (Voranigo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Epileptische Anfälle
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. G-BA Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist die erste frühe Nutzenbewertung von Vorasidenib (Voranigo®). Vorasidenib ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen oder jugendlichen Patientinnen und Patienten (Pat.) ab 12 Jahren mit überwiegend nicht kontrastmittelanreichernden Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen mit einer IDH1-R132- Mutation oder einer IDH2-R172-Mutation, die nur chirurgische Intervention hatten und keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. Vorasidenib hat einen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Vorasidenib

Subgruppen	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aufgrund des Orphan Drug Status nicht festgelegt. Placebo ist die angemessene Kontrolle in der Zulassungsstudie.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der randomisierten Studie Phase-III-Studie INDIGO zum Vergleich des oralen IDH1/2-Inhibitors Vorasidenib versus Placebo. Das mediane Alter in der Studie lag bei 40 Jahren, die Randomisierung erfolgt 1:1.
- In INDIGO führte Vorasidenib gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und Steigerung der Ansprechrate und der Zeit bis zur nächsten therapeutischen Intervention. Vorasidenib reduzierte die Zahl und Rate epileptischer Anfälle.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 22,8% im Vorasidenib- vs 13,5% im Placebo-Arm. Früher Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse erfolgte bei 3,6% der Pat. im Vorasidenib- vs 1,2% im Kontrollarm.
- Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er identifiziert weder positive noch negative Effekte von Vorasidenib.
- ESMO-MCBS v1.1 Vorasidenib: 3
- Wir begrüßen die hohe Transparenz der Daten im eingereichten Dossier mit einem Umfang von fast 20.000 Seiten. Allerdings könnte diese Transparenz auch durch eine stärker fokussierte Präsentation mit der Möglichkeit der Nachreichung erforderlicher Daten gewährleistet werden.

Vorasidenib ist die erste gezielte Therapieoption bei Gliomen mit IDH1/2-Mutationen. Die Therapie führt zur signifikanten Verzögerung des Krankheitsprogresses bei Pat. mit Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen, die keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen.

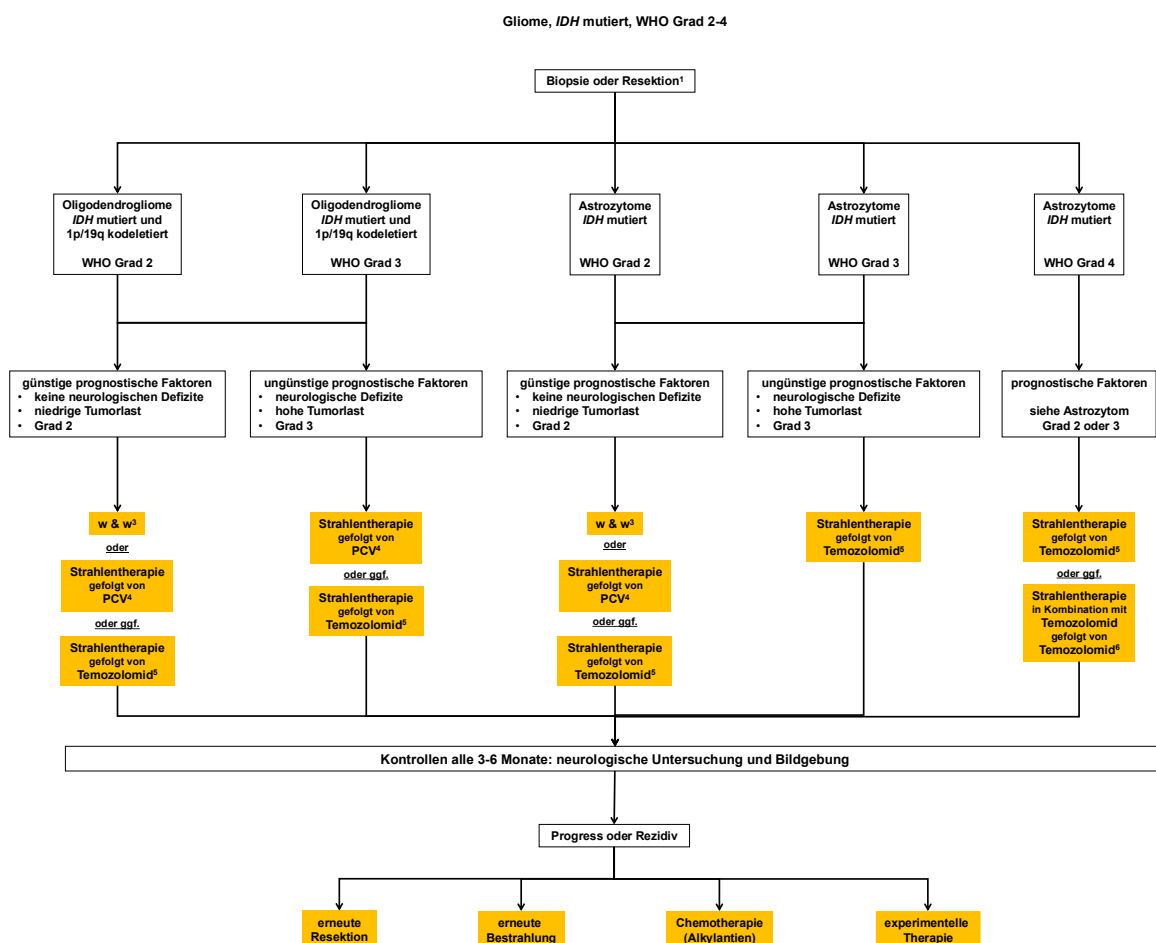
2. Einleitung

Gliome sind die häufigsten primären Hirntumoren des Erwachsenen. Die altersstandadisierte Inzidenz in Europa liegt bei 6 / 100.000 Einwohner pro Jahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Etwa die Hälfte der Pat. werden mit der bösartigsten Form, dem Glioblastom WHO Grad 4, diagnostiziert. Die 5. Edition der WHO Klassifikation aus dem Jahr 2021 etabliert neben histologischen auch molekulare Kriterien [1].

Die Prognose hängt in erster Linie von molekularen Markern und erst in zweiter Linie von der WHO-Gradierung ab. Weitere günstige prognostische Faktoren sind niedriges Alter (<40 Jahre), Tumordurchmesser <6 cm, fehlendes Überschreiten der Mittellinie und Fehlen neurologischer Defizite [2, 3].

3. Stand des Wissens

In der großen Mehrzahl von diffusen Gliomen Grad 2 werden Mutationen in den Genen der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1) oder 2 (IDH2) nachgewiesen. Gliome mit IDH-Mutationen werden in der aktuellen WHO-Klassifikation als eigenständige Krankheitsentitäten klassifiziert [1]. Dabei werden Gliome mit einer Kodeletion 1p/19q als Oligodendrogliome, ohne Kodeletion als Astrozytome bezeichnet. Standard ist die chirurgische Resektion. Das weitere Vorgehen orientiert sich an der Prognose. Eine Übersicht über die empfohlenen Optionen ist in Abbildung 1 dargestellt, inhaltlich basierend auf der aktuellen ESTRO/EANO Leitlinie [3]:



Grundlage des Algorithmus ist die kritische Abwägung der Verbesserung der Prognose durch Strahlen- und/oder Chemotherapie gegenüber den damit assoziierten Nebenwirkungen. Diese können insbesondere bei neurokognitiven Störungen langfristig und progredient sein.

Vorasidenib (AG-881) ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse. Es hemmt die enzymatische Aktivität mutierter IDH1- und IDH2-Enzyme. Vorasidenib ist liquorgängig. Es wird oral in einer Dosis von 40 mg / Tag appliziert. Daten aus der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Vorasidenib bei Pat. mit IDH-mutiertem Gliom Grad 2

Studie	Pat.	Kon- trolle	Neue The- rapie	N ¹	Anfälle ² (Ratio ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	TTNI ⁵ (HR ³)	ÜLZ ⁶ (HR ³)
INDIGO [4], Dossier	residuales oder rezidi- vierendes Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2-Muta- tion, ab 12 Jahren	Placebo	Vorasidenib	331	4,4 vs 12,5 ⁶ p = 0,0472	11,37 vs n.e. 0,35 ⁷ p < 0,0001	20,11 vs n.e. 0,25 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁸ n. s. ⁹

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² Anfälle – Ratio epileptische Anfälle pro Personenjahrin; ³ R – Ratio, HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁵ TTNI – Zeit bis zur nächsten therapeutischen Intervention, in Monaten; ⁶ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

Vorasidenib wurde im August 2024 von der FDA, und im September 2025 für die EU zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Vorasidenib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im deutschen Versorgungskontext ist abwartendes Verhalten (w & w) eine angemessene Vergleichstherapie.

4. 2. Studien

Grundlage der erneuten Nutzenbewertung ist die randomisierte, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie INDIGO, in die Pat. ab dem Alter von 12 Jahren mit residualem oder rezidivierendem Grad 2 Gliom mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation eingeschlossen wurden. Pat. hat keine andere Therapie als die Resektion erhalten. Die Randomisierung erfolgte 1:1.

Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 40 Jahren. Das Geschlechterverhältnis m:w lag bei 56,5 zu 43,5%.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Letzter Datenschnitt war der 7. März 2023. Das Studienende ist für Mai 2028 vorgesehen.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Studienendpunkte. Zum Datenschnitt war ein Patient im Vorasidenib-, kein Patient im Placebo-Arm verstorben.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur nächsten Intervention

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von INDIGO. Vorasidenib führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des PFÜ (HR 0,35; $p < 0,0001$).

Die Zeit bis zur nächsten therapeutischen Intervention war einer der sekundären Endpunkte. Hier führte Vorasidenib zur signifikanten Verlängerung.

Die volumetrisch bestimmte Tumorstadiumswachstumsrate vor und während der Therapie mit Vorasidenib oder Placebo stellte einen weiteren sekundären Endpunkt dar. Die mittlere prozentuale Veränderung alle 6 Monate lag im Vorasidenib-Arm bei -1,3%, im Placebo-Arm zeigte sich eine Zunahme von 14,4% ($p < 0,001$).

4. 3. 2. 2. Epileptische Anfälle

Epileptische Anfälle waren ein explorativer Endpunkt. Dabei wurden im Vorasidenib-Arm von 53 Personen insgesamt 1.541 epileptische Anfälle mit Tagebuch dokumentiert (Rate pro Personenjahr 4,4). Im Placebo-Arm wurden von 55 Personen insgesamt 5.124 epileptische Anfälle berichtet (Rate pro Personenjahr 12,5). Die Ratio der epileptischen Anfälle pro Personenjahr lag unter Vorasidenib bei 0,35 [0,12; 0,99]; $p = 0,0472$.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Zur Erfassung von Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome wurden die Skalen FACT-Br und EQ-5D VAS eingesetzt. Dabei zeigten sich Veränderungen zugunsten des Vorasidenib-Arms, erreichten aber nicht das statistische Signifikanzniveau. Bei zusätzlichen Analysen von Patienten mit mindestens einem Anfall bzgl. Gesundheits-bezogener Lebensqualität zeigen FACT Br (Trend) und FACT BrS ($p=0,033$) Hinweise für einen Effekt der Anfallsreduktion auf die Lebensqualität.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse lagen in MOTION bei 22,8 im Vorasidenib- vs 13,5% im Placebo-Arm. Am häufigsten traten Erhöhungen von Laborwerten auf: SGOT, SGPT und Gamma-GT. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 3,6 vs 1,2 %.

Eine Übersicht gibt Tabelle 3 mit Daten aus der Primärpublikation.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [4]

Event	Vorasidenib (N=167)		Placebo (N=163)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
	<i>number (percent)</i>			
Any adverse event	158 (94.6)	38 (22.8)	152 (93.3)	22 (13.5)
Increased alanine aminotransferase	65 (38.9)	16 (9.6)	24 (14.7)	0
Increased aspartate aminotransferase	48 (28.7)	7 (4.2)	13 (8.0)	0
Increased γ -glutamyltransferase	26 (15.6)	5 (3.0)	8 (4.9)	2 (1.2)
Coronavirus disease 2019	55 (32.9)	0	47 (28.8)	0
Fatigue	54 (32.3)	1 (0.6)	52 (31.9)	2 (1.2)

Event	Vorasicenib (N=167)		Placebo (N=163)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number (percent)</i>			
Headache	45 (26.9)	0	44 (27.0)	1 (0.6)
Diarrhea	41 (24.6)	1 (0.6)	27 (16.6)	1 (0.6)
Nausea	36 (21.6)	0	37 (22.7)	0
Dizziness	25 (15.0)	0	26 (16.0)	0
Seizure	23 (13.8)	7 (4.2)	19 (11.7)	4 (2.5)
Constipation	21 (12.6)	0	20 (12.3)	0

Data sind in %. Basis der Dokumentation sind die National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Er identifiziert weder positive noch negative Effekte.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Vorasicenib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].

ESMO-MCBS v1.1 Vorasicenib: 3

6. Kombinationstherapie

Vorasicenib wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Die Zulassung von Vorasicenib beginnt, eine therapeutische Lücke zu füllen. Bisher wurde zur Therapie von Gliomen nur die Kombination Dabrafenib / Trametinib bei pädiatrischen Pat. ab 1 Jahr mit Nachweis einer BRAF V600E-Mutation zugelassen. Vorasicenib hemmt als dualer Inhibitor von IDH1/2 einen relevanten Pathomechanismus von Gliomen.

Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Endpunkte

Das Gesamtüberleben ist bei diesem Krankheitsbild mit langsamen klinischen Verlauf und einem Patientenkollektiv mit einem Altersmedian von 40 Jahren kein geeigneter Endpunkt. Im AMNOG-Verfahren

wird progressionsfreies Überleben nicht als relevanter Endpunkt anerkannt. Diese Festlegung ist umstritten. Während es Konsens darüber gibt, dass nicht Laborwerte oder Bildbefunde sondern Pat. behandelt werden, ist der Nachweis eines signifikanten Progress in vielen Situationen Therapie-steuernd. Das trifft auch auf die Gliome zu. Bei bildgebendem Progress nach den RANO-Kriterien wird eine bisher eingeschlagene Therapiestrategie beendet. Das trifft in besonderem Maße auf das in INDIGO eingeschlossene Patientenkollektiv zu. Hier war die initiale Entscheidung eines abwartenden Verhaltens getroffen worden. Das erfordert ein besonderes Maß an patientenzentrierter Kommunikation.

Wie erwartet, zeigte sich in INDIGO eine hohe Konkordanz zwischen bildgebendem Progress und Wechsel der Therapie. In beiden Endpunktkategorien lag der Hazard Ratio <0,5.

Das GBA Dossier betrachtet auch den Endpunkt „Tumorstadium“ als nicht unmittelbar patientenrelevant und würdigt dessen Ergebnisse daher nicht.

PFS, TTNI und Tumorstadium sind nach Ansicht der Fachgesellschaften jedoch insgesamt Endpunkte von hoher Patientenrelevanz. Dabei ist zunächst maßgeblich, dass progredientes und nicht kontrolliertes Tumorstadium die unvermeidbaren neurologischen Symptome und den Tod verursachen, auch wenn dies in der spezifischen Studien-Konstellation (noch) nicht erkennbar ist. Zweitens besteht bei Tumorstadium nach RANO-Kriterien die Indikation zur Radiochemotherapie, wie dies auch im Vorasidenib-Arm gehandhabt wurde. Die trotz der nachgewiesenen Effizienz der Radiochemotherapie dadurch resultierenden negativen tumor- neuro- und immunbiologischen Langzeiteffekte einschließlich einer hohen Frequenz neurokognitiver Defizite bei Langzeitüberlebenden [7-9] und einer Malignisierung der Tumoren durch genotoxischen Stress [10, 11] sind als maßgebliche Ursachen von Einschränkungen der Lebensqualität sowie Therapieresistenz und Tod zu betrachten.

Spezifisch für die Tumorstadium liegt dabei auch belastbare Literatur vor, die eine höhere Tumorstadium als prädiktiv für die Entwicklung von TTNI und OS belegt [12, 13]. Die in INDIGO nachgewiesene Reduktion der Tumorstadium in den volumetrischen Analysen unter Vorasidenib (+46,5% Tumorstadium Placebo versus -1,0% Vorasidenib über den Behandlungszeitraum) ist daher unter beiden Gesichtspunkten (Verzögerung von Folgetherapien und Aussicht auf längeres Überleben) patientenrelevant.

Darüber hinaus führt die Therapie mit Vorasidenib zu einer deutlichen und signifikanten Senkung der Rate epileptischer Anfälle, einer für die Betroffenen aber auch für das Umfeld besonders belastenden Symptomatik. Dies ist kongruent mit der bekannt hohen Frequenz von Anfällen bei Patienten mit IDH-mutanten LGG und der beobachteten Tumorstadium-Reduktion durch Vorasidenib im Vergleich zu Placebo, da bekannt ist, dass Tumorstadium Epilepsie reduziert [14]. Neben der Tumorstadium sind dabei tumorbiologische Effekte maßgeblich. So kann 2-HG, welches bei LGG-Patienten in exzessiven Mengen im Tumorbereich gebildet wird, auch direkt glutamaterge exzitatorische Synapsen binden und so prokonvulsiv wirken [15]. Ein weiterer, downstream von 2-HG lokalisierter, Effektor ist die Serin-/Threonin-Kinase mTOR, deren Überaktivierung in Neuronen des Tumorbereichs ebenfalls prokonvulsiv wirken kann [16]. Eine Reduktion der Anfallsfrequenz durch Vorasidenib ist daher auch mit der massiven Senkung der 2-HG-Konzentrationen [17] erklärlich.

Es ist dabei etabliert, dass Anfallsreduktion für die Gesundheits-bezogene Lebensqualität betroffener Patienten einen Schlüsselfaktor darstellt [18]. Insofern sind die zusätzlichen explorativen Analysen des pU stimmig, auch wenn lediglich in der FACT BrS Skala Signifikanz für die Unterschiede der Lebensqualität erreicht wird und die Zahl betroffener Patienten aus statistischer Sicht problematisch klein war.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine ZVT festgelegt. Placebo ist der korrekte Komparator in der Zulassungsstudie.

Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext

Bzgl. der Frage des GBA-Dossier (Punkt 4.2.) nach der Übertragbarkeit der vorgelegten Daten aus der Studie INDIGO auf den deutschen Versorgungskontext (betreffend insbesondere alle Pat. ≥ 40 Jahre) ist festzuhalten, dass historisch bei der Definition von Hochrisiko-LGG-Patienten ein Alter >40 J. als Risikomerkmale betrachtet wurde. Dies stellte in Studien und Leitlinien ein Ausschlussmerkmal für eine watch & wait Strategie dar. Diese Einschätzung ist jedoch als veraltet zu betrachten, weil sie vor Bekanntwerden der IDH-Mutationen etabliert wurde und dabei durch ein Überwiegen von IDH-Wildtyp-Tumoren mit Glioblastombiologie in höheren Altersgruppen eine Verzerrung entstand. Nach Stratifizierung für molekulare Faktoren stellt höheres Alter bei IDH-mutanten Gliomen keinen starken Risikofaktor dar [19, 20] und es besteht Konsens, dass Alter entsprechend auch nicht mehr als Ausschluss für eine mögliche watch & wait Strategie zu betrachten ist [21]. Auch die Einschätzung des Faktors "sichtbarer bzw. residualer Tumor" als Folge von lediglich erfolgter Teilresektion oder bei Rezidiv nach Komplettresektion hat sich verändert. Hintergrund ist, dass die RTOG 9802 Studie zwar die überlegene Effizienz der Radiochemotherapie gegenüber Bestrahlung alleine gezeigt hat, aber nicht adressiert hat, ob diese Patienten sofort behandelt werden müssen. Entsprechend wurden die NCCN-Guidelines geändert [22]. In dieser Situation, d. h. bei Pat. mit IDH-mutantem LGG und Rest- oder Rezidivtumor, neurologisch asymptomatisch oder stabil, wird Observation unter engmaschigen MRT Kontrollen als vertretbar angesehen. Die in Überarbeitung befindlichen Deutschen Leitlinien von DGN/NOA und DGHO werden daher entsprechende Formulierungen erhalten. Die Therapie der Studienpopulation erscheint daher mit dem Deutschen Versorgungskontext kongruent.

Sicherheit

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im Vorasidenib liegt bei 22,8%. Nebenwirkungen führten selten zum Therapieabbruch. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Laborveränderungen von Leberenzymen ohne klinische Symptomatik.

Bei Einnahme von Vorasidenib ist die mögliche Interaktion mit anderen Arzneimitteln zu beachten. Vorasidenib ist ein starker Induktor des PregnanX-Rezeptors (PXR), interagiert stark mit CYP1A2-Inhibitoren, und kann bei gleichzeitiger Gabe von CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- oder CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel verringern. Vorasidenib kann die Konzentrationen von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern.

Vorasidenib ist die erste gezielte Therapieoption bei Gliomen mit IDH1/2-Mutationen. Die Therapie führt zur signifikanten Verzögerung von Tumorwachstum, Krankheitsprogression und neuro- und genotoxischen Folgetherapien bei Pat. mit Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen, die keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. Vorasidenib reduziert die Rate epileptischer Anfälle.

Darüber hinaus führt die Therapie mit Vorasidenib zu einer signifikanten Senkung der Rate epileptischer Anfälle, eine für die Betroffenen aber auch für das Umfeld besonders belastenden Symptomatik.

Das Gesamtüberleben ist bei diesem Krankheitsbild mit langsamem klinischen Verlauf und einem Patientenkollektiv mit einem Altersmedian von 40 Jahren kein geeigneter Endpunkt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine ZVT festgelegt. Placebo ist der korrekte Komparator in der Zulassungsstudie.

Sicherheit

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im Vorasidenib liegt bei 22,8%. Nebenwirkungen führten selten zum Therapieabbruch. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Laborveränderungen von Leberenzymen ohne klinische Symptomatik.

Bei Einnahme von Vorasidenib ist die mögliche Interaktion mit anderen Arzneimitteln zu beachten. Vorasidenib ist ein starker Induktor des PregnanX-Rezeptors (PXR), interagiert stark mit CYP1A2-Inhibitoren, und kann bei gleichzeitiger Gabe von CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- oder CYP3A4-Substraten mit enger therapeutischer Breite die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel verringern. Vorasidenib kann die Konzentrationen von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern.

Vorasidenib ist die erste gezielte Therapieoption bei Gliomen mit IDH1/2-Mutationen. Die Therapie führt zur signifikanten Verzögerung von Tumorwachstum, Krankheitsprogression und neuro- und genotoxischen Folgetherapien bei Pat. mit Grad 2 Astrozytomen oder Oligodendrogliomen, die keine unmittelbare Strahlen- oder Chemotherapie benötigen. Vorasidenib reduziert die Rate epileptischer Anfälle.

8. Literatur

1. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23:1231–1251. DOI: [10.1093/neuro-onc/noab106](https://doi.org/10.1093/neuro-onc/noab106)
2. Baumert BG, Jaspers JPM, Keil VC et al.: ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy for IDH-mutant WHO CNS grade 2 and 3 diffuse glioma. *Radiother Oncol* 2025;Jan:202:110594. DOI: [10.1016/j.radonc.2024.110594](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110594)
3. Mellinghoff IG, van den Bent MJ, Blumenthal DT et al.: Vorasidenib in IDH1-mutant or IDH2-mutant low-grade glioma. *N Engl J Med* 389:589-601, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304194](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304194)
4. Cloughesy TF, van den Bent MJ, Touat M et al.: Vorasidenib in IDH1-mutant or IDH2-mutant low-grade glioma (INDIGO): secondary and exploratory endpoints from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 1665-1675, 2025. DOI: [10.1016/S1470-2045\(25\)00472-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00472-3)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
6. Douw L, Klein M, Fagel SS et al.: Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8:810-818, 2009. DOI: [10.1016/S1474-4422\(09\)70204-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70204-2)
7. Habets J, Taphoorn MJB, Nederend S et al.: Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *Neurol* 116:161-168, 2014. DOI: [10.1007/s11060-013-1278-0](https://doi.org/10.1007/s11060-013-1278-0)
8. Blonski M, Obara T, Brzenczek C et al.: Initial PCV Chemotherapy Followed by Radiotherapy Is Associated With a Prolonged Response But Late Neurotoxicity in 20 Diffuse Low-Grade Glioma Patients. *Front Oncol* 1:827897, 2022. DOI: [10.3389/fonc.2022.827897](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.827897)
9. Malta TM, Sabedot TS, Morosini NS et al.: The Epigenetic Evolution of Glioma Is Determined by the IDH1 Mutation Status and Treatment Regimen. *Cancer Res* 84:741-756, 2024. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-23-2093](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-2093)
10. Wu J, Gonzalez Castro LN, Battaglia S et al.: Evolving cell states and oncogenic drivers during the progression of IDH-mutant gliomas. *Nat Cancer* 6:147-157, 2025. DOI: [10.1038/s43018-](https://doi.org/10.1038/s43018-)

[024-00865-3](#)

11. Bhatia A, Moreno R, Reiner AS et al.: Tumor Volume Growth Rates and Doubling Times during Active Surveillance of IDH-mutant Low-Grade Glioma Clin Cancer Res: 30:106-115, 2024. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-23-1180](#)
12. Huang RY, Young RJ, Ellingson BM et al.: Volumetric analysis of IDH-mutant lower-grade glioma: a natural history study of tumor growth rates before and after treatment. Neuro Oncol 22:1822, 1830, 2020. DOI: [10.1093/neuonc/noaa105](#)
13. Koekkoek JAF, Dirven L, Heimans JJ et al.: Seizure reduction is a prognostic marker in low-grade glioma patients treated with temozolomide. J Neurooncol 126:347-354, 2016. DOI: [10.1007/s11060-015-1975-y](#)
14. Chen H, Judkins J, Thomas C et al.: Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. Neurology 88:1805-1813, 2017. DOI: [10.1212/WNL.0000000000003911](#)
15. Mortazavi A, Fayed I, Bachani M et al.: IDH-mutated gliomas promote epileptogenesis through d-2-hydroxyglutarate-dependent mTOR hyperactivation. Neuro Oncol 24:1423-1435, 2022. DOI: [10.1093/neuonc/noac003](#)
16. Mellingshoff IG; L M, Wen PY et al.: Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial. Nat Med 29:615-622, 2023. DOI: [10.1038/s41591-022-02141-2](#)
17. Reijnefeld JC, Thijs RD, van Thuijl HF et al.: Clinical outcome assessment in patients with epilepsy: The value of health-related quality of life measurements. Epilepsy Res 200:107310, 2024. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2024.107310](#)
18. Katzendobler S, Nieddermeyer S, Blobner J et al.: Determinants of long-term survival in patients with IDH-mutant gliomas. J Neurooncol 170: 655-664, 2024. DOI: [10.1007/s11060-024-04826-9](#)
19. Weller M, Felsberg J, Hentschel B et al.: Improved prognostic stratification of patients with isocitrate dehydrogenase-mutant astrocytoma. Acta Neuropathol 147:11, 2024. DOI: [10.1007/s00401-023-02662-1](#)
20. van den Bent MJ, French PJ, Brat D et al.: The biological significance of tumor grade, age, enhancement, and extent of resection in IDH-mutant gliomas: How should they inform treatment decisions in the era of IDH inhibitors? Neuro Oncol 36:1805-1822, 2024. DOI: [10.1093/neuonc/noae107](#)
21. NCCN Guideline Central Nervous System Cancers, December 2025. [cns.pdf](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde erarbeitet von:

Für die DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Prof. Dr. Lars Bullinger und Prof. Dr. Bernhard Wörmann, Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie

Für die NOA, Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft

Prof. Dr. Jochen Steinbach, Dr. Senckenbergisches Institut für Neuroonkologie, Universitätsmedizin Frankfurt

Prof. Dr. Wolfgang Wick, Universitätsklinikum Heidelberg, Klinische Neuroonkologie, Kopfklinik