

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_023
Handelsnavn (virkestoff)	Vorangio (vorasidenib)
Virkningsmekanisme	Reversibel hemmer av IDH1- og IDH2- mutante enzymer
Regulatorisk status	Anmodningen gjelder et nytt virkestoff. Legemidlet har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa, men er til vurdering hos det Europeiske legemiddelbyrået (EMA). Anmoder angir at forventet tidspunkt for opinion i EMA er september 2025.
Mulig indikasjon	Voranigo som monoterapi til behandling av overveiende ikke-forsterkende grad 2 astrocytom eller oligodendrogliom med en IDH1 R132 eller IDH2 R172 mutasjon hos voksne og unge pasienter i alderen 12 år og eldre og som veier minst 40 kg som kun har hatt kirurgisk intervensjon inkludert biopsi, sub- eller resgrotal reseksjon og som ikke umiddelbart har behov for strålebehandling eller kjemoterapi.
Forventet dosering	40 mg peroralt daglig i en syklus på 28 dager.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Servier Danmark A/S
Bakgrunn	Det foreligger nasjonale faglige retningslinjer for behandling av diffuse gliomer hos voksne¹. Diffuse CNS WHO grad 2 gliomer vokser gjerne langsomt (median 4,4 mm/år) inntil såkalt malign transformasjon. Sykdomsforløpet er ofte uforutsigbart med median overlevelse 5–25 år avhengig av prognostiske faktorer og behandling¹. Kirurgisk behandling med reseksjon er i dag vanligvis førstevalget hos de fleste pasienter med diffuse CNS WHO grad 2 gliomer. Prognostisering er viktig for hvor aktiv behandling man skal tilby tidlig; både for beslutninger omkring kirurgisk strategi og indikasjon for postoperativ strålebehandling og adjuvant kjemoterapi (PCV). Det foreligger også nasjonale faglige retningslinjer for behandling av kreft hos barn som omhandler behandling av lavgradig gliom (dvs WHO grad 1 og 2)². Medikamentell behandling gis i henhold til LOGGIC protokollen. Det er her viktig at klare kriterier oppfylles før slik behandling startes. Dette innebærer at ved diagnose/rett etter primærkirurgi, gis medikamentell behandling bare hvis pasienten har alvorlige nevrologiske symptomer som kan forverres, eller truende synstap. Alle andre pasienter blir observert klinisk og billedmessig. Effekt og sikkerhet av vorasidenib er sammenlignet med placebo i en randomisert, dobbeltblindet fase 3 studie (INDIGO). Et sentralt inklusjonskriterie var at pasienten skulle være en passende kandidat for en tilnærming med «aktiv observasjon» (watchful waiting).

¹ <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diffuse-gliomer-hos-voksne-handlingsprogram>

² <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-hos-barn-handlingsprogram/behandling-av-de-enkelte-kreftsykdommer/svulster-i-sentralnervesystemet>

Preliminær PICO³	P: Antatt i tråd med endelig godkjent indikasjon I: Vorasidenib brukt i tråd med anbefalt dosering i preparatomtale. C: Dagens standardbehandling («aktiv observasjon», mulig strålebehandling og adjuvant kjemoterapi for noen pasienter). O: Progresjonsfri overlevelse (PFS), Tid til neste intervensjon (TTNI), Objektiv respons (OR), Overlevelse (OS), helserelatert livskvalitet, ressursbruk
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Handlingsprogrammet for behandling av diffuse gliomer hos voksne omtaler resultater fra INDIGO studien som følger: <i>En nylig publisert industridrevet fase III-studie randomiserte pasienter med IDH1- eller IDH2-mutert CNS WHO grad 2 diffust gliom mellom vorasidenib og placebo (Mellinghoff et al., 2023). Inklusjonskriteriet var pasienter primæroperert med resttumor eller residivoperert, men som ikke hadde mottatt annen tumorrettet behandling. Vorasidenib ga få radiologiske responser (10,7 %), men økte progresjonsfri overlevelse (median 11,1 måneder vs. 27,7 måneder) og toksisiteten var lav. <u>Effekten på progresjonsfri overlevelse var imidlertid klart dårligere enn for strålebehandling og PCV, som for mange vil være alternativet i denne sykdomsfasen. Det er enda ikke vist effekt av vorasidenib på overlevelse eller malignfri overlevelse og grunnet planlagt cross-over vil data på dette neppe komme med det første. Hvilken plass vorasidenib får i behandling av norske pasienter med diffust IDH-mutert CNS WHO grad 2 gliom er enda usikkert, men behandlingen kan potensielt bidra til å usette behovet for annen og mer toksisk adjuvant behandling.</u></i> Dette støttes av innspill fra de medisinske fagmiljøene som mener at behandling med vorasidenib sannsynligvis kan utsette behov for reoperasjon eller strålebehandling, evt. med tillegg av kjemoterapi i en tidsbegrenset periode, og med det utsette behandlingsbetinget toksisitet. Ifølge fagekspertene er dagens behandling observasjon eller strålebehandling og kjemoterapi. Basert på Handlingsprogrammet og innspill fra medisinske fagekspertene mener DMP at det ikke kan utelukkes at strålebehandling og kjemoterapi (PCV) kan være en relevant komparator for voksne pasienter. Samtidig, i tråd med foreløpig indikasjonsordlyd, inklusjonskriteriet om «aktiv observasjon» (watchful waiting) som beskrevet over, innspill fra fagekspertene, samt det at handlingsprogrammene ikke er helt entydig på når adjuvant behandling av diffuse CNS WHO grad 2 gliomer skal gis, mener DMP at placebo («aktiv observasjon») som benyttet i den pivotale studien kan ligge til grunn som komparator i den helseøkonomiske analysen.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP mener det er nødvendig å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt ved anmodet bruk. Det foreligger data som kan være egnet for en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse.

³ Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål relevant for en eventuell metodevurdering

Versjonslogg*

Dato	Hva
13.05.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.