

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Ivosidenib (Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation,
nach mind. 1 Vortherapie)

Vom 18. Januar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 23.02.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivosidenib gemäß dem Beschluss vom 18. Januar 2024 zu dem Anwendungsgebiet: „Tibsovo in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Ivosidenib

Beschluss vom: 18. Januar 2024
In Kraft getreten am: 18. Januar 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Mai 2023):

Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Januar 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Ivosidenib 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Ivosidenib:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Vorteile in einzelnen spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ClarIDHy

- RCT, doppelblind, Phase III
- Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC
- Datenschnitt vom 31. Mai 2020

Mortalität

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	126	10,3 [7,8; 12,4]	61	7,5 [4,8; 11,1]	0,79 [0,56; 1,12]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 16. Oktober 2023), sofern nicht anders indiziert.

		100 (79,4)		50 (82,0)	0,19
--	--	------------	--	-----------	------

Morbidität

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
Datenschnitt vom 31. Januar 2019	124	2,7 [1,6; 4,2] 76 (61,3)	61	1,4 [1,4; 1,6] 50 (82,0)	0,37 [0,25; 0,54] < 0,0001 AD = +1,3 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)					
Keine verwertbaren Daten					
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Keine verwertbaren Daten					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)					
Keine verwertbaren Daten					

Nebenwirkungen^c

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	123	0,5 [0,3; 0,5] 120 (97,6)	59	0,4 [0,3; 0,5] 57 (96,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	123	18,8 [8,9; NE] 42 (34,1)	59	NE [NE; NE] 14 (23,7)	1,00 [0,54; 1,88] 0,99
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	123	7,4 [3,0; 13,4] 62 (50,4)	59	6,5 [2,6; NE] 22 (37,3)	1,01 [0,61; 1,67] 0,97
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	123	NE [NE; NE] 9 (7,3)	59	6,9 [NE; NE] 5 (8,5)	0,47 [0,14; 1,53] 0,20
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Ereignisse und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm (SOC) und Preferred Term (PT) [PT nur mit statistisch signifikantem Unterschied]					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	123	NE [NE; NE] 13 (10,6)	59	NE [NE; NE] 4 (6,8)	1,08 [0,34; 3,47] 0,89
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	123	NE [NE; NE] 12 (9,8)	59	NE [NE; NE] 5 (8,5)	0,61 [0,20; 1,89] 0,39
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	123	NE [NE; NE] 13 (10,6)	59	NE [NE; NE] 1 (1,7)	3,61 [0,45; 28,66] 0,19
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	123	NE [NE; NE] 3 (2,4)	59	NE [NE; NE] 4 (6,8)	0,33 [0,07; 1,47] 0,12

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % oder ≥ 10 Ereignisse und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm (SOC) und Preferred Term (PT) [PT nur mit statistisch signifikantem Unterschied]					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	123	NE [21,5; NE] 8 (6,5)	59	NE [NE; NE] 3 (5,1)	0,74 [0,19; 2,96] 0,67
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	123	NE [NE; NE] 9 (7,3)	59	NE [NE; NE] 0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.] -
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	123	NE [NE; NE] 23 (18,7)	59	NE [NE; NE] 5 (8,5)	1,53 [0,56; 4,13] 0,40
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	123	NE [16,1; NE] 15 (12,2)	59	NE [NE; NE] 4 (6,8)	0,96 [0,30; 3,08] 0,95
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	123	NE [24,7; NE] 15 (12,2)	59	6,9 [NE; NE] 2 (3,4)	1,82 [0,39; 8,49] 0,44
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	123	NE [NE; NE] 15 (12,2)	59	6,5 [6,5; NE] 10 (16,9)	0,47 [0,20; 1,10] 0,07
Untersuchungen (SOC)	123	NE [NE; NE] 16 (13,0)	59	NE [4,8; NE] 8 (13,6)	0,63 [0,26; 1,54] 0,31
UE mit Inzidenz ≥ 10 % im Placebo-Arm oder ≥ 10 und ≥ 1 % im Ivosidenib-Arm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nach SOC und PT					
Dyspnoe (PT)	123	NE [NE; NE] 13 (10,6)	59	NE [NE; NE] 10 (16,9)	0,28 [0,11; 0,70] 0,003
Hyperkalzämie (PT)	123	NE [NE; NE] 3 (2,4)	59	NE [NE; NE] 7 (11,9)	0,17 [0,04; 0,67] 0,004
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Für den Placebo-Arm umfasst die Auswertung alle Ereignisse vor einem möglichen Behandlungswechsel zu Ivosidenib, welcher erst nach einer Krankheitsprogression erlaubt war. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patientinnen und Patienten zum 1. Datenschnitt vom 31.01.2019. Dies entspricht nicht der ITT-Population der Studie, da nach diesem Datenschnitt 2 weitere Personen randomisiert wurden.					

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<p>^c Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Für den Placebo-Arm erfolgte eine Zensurierung bei Behandlungswechsel.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BSC = Best Supportive Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-BIL21 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS = European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; NE = nicht schätzbar; PT = Preferred Term; SOC = MedDRA-Systemorganklasse; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind

ca. 80 – 160 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tibsovo (Wirkstoff: Ivosidenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivosidenib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Gallengangkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivosidenib	211 017,69 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Januar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken