

# Tragende Gründe

zum 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 (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132-  
Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)

Vom 18. Januar 2024

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivosidenib (Tibsovo) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5</b>	<b>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</b> .....	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>16</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ivosidenib am 15. Juli 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Juli 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung Erwachsener mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-16) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ivosidenib nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivosidenib (Tibsovo) gemäß Fachinformation**

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-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivosidenib wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

#### **Begründung:**

Bei der Studie AGILE handelt es sich um eine seit März 2018 laufende, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie, in welcher Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo in Kombination mit Azacitidin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, verglichen wurde.

Die Studie wird in 199 Studienzentren in Australien, Europa, Asien und Nord- und Südamerika durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „De-novo-Status“ (De-novo-AML; sekundäre AML) und „Geographische Region“ (USA und Kanada; Westeuropa; Israel und Australien; Japan; Rest der Welt) im Verhältnis 1:1 (Ivosidenib-Arm N = 73; Kontrollarm N= 75).

Die Patientinnen und Patienten sollten die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin bzw. Placebo + Azacitidin mindestens 6 Zyklen à 4 Wochen durchführen. Die Behandlung erfolgte bis zur Entstehung eines Rezidivs, einer Krankheitsprogression, der Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Protokollverletzung oder Studienende. Der primäre Endpunkt wurde im Laufe der Studie von „Gesamtüberleben“ zu „Ereignisfreies Überleben“ geändert. Diese Änderung führte zu einer Fallzahlreduktion von 392 auf 200 Personen.

Die Rekrutierung wurde nach einer Empfehlung des IDMC, die durch die FDA gestützt wurde, frühzeitig beendet (Datenschnitt: 18.03.2021). Es erfolgte eine Entblindung des Prüfpersonals und der Patientinnen und Patienten. Somit konnten die Personen des Kontrollarms in den Ivosidenib-Arm wechseln (Cross-over; n = 5).

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurden neben dem 1. Datenschnitt auch Ergebnisse des 90-Tage-Follow-up-Datenschnitts (01.10.2021) und einer Langzeitbeobachtung (Datenschnitt: 30.06.2022) ausgewertet. Für den Langzeitdatenschnitt liegen Ergebnisse für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Transfusionsfreiheit“ und „Unerwünschte Ereignisse“ vor.

Für die Nutzenbewertung werden die Datenschnitte vom 30.06.2022 (Mortalität, Nebenwirkungen) sowie 18.03.2021 (Morbidität, Lebensqualität) herangezogen.

## Mortalität

Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin führt im Vergleich zu Placebo + Azacitidin zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben.

Das Ausmaß dieses Vorteils wird auch vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als eine erhebliche Verbesserung im Gesamtüberleben bewertet.

## Morbidität

### *Ereignisfreies Überleben (EFS)*

Der Endpunkt EFS ist primärer Endpunkt der Studie AGILE und definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Versagen der Behandlung (Nicht-Erreichen einer CR bis Woche 24), bestätigtes Rezidiv nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand der IWG-Response-Kriterien und ELN-Leitlinien.

Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist jedoch basierend auf den bisher angewendeten Therapieoptionen nicht von einer potentiell kurativen Therapieintention, sondern einer palliativen Behandlungssituation auszugehen.

Inwieweit mit Ivosidenib ein potentiell kurativer Therapieansatz vorliegt, ist zum derzeitigen Zeitpunkt anhand der vorliegenden Informationen nicht abschätzbar.

Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt EFS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### *Transfusionsunabhängigkeit*

Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen häufige und lebenslange Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird.

Transfusionsfreiheit wurde im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als der Anteil an Personen definiert, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) erhalten haben. Es wurde die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, zur Progression der Erkrankung, zum Tod oder zum Datenschnitt (je nachdem was zuerst eintritt) betrachtet.

In seiner Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer zudem Informationen zur Anzahl der Personen nach, die ein Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen hatten. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung als relevant erachtet. Allerdings ist der Anteil an Personen mit einem Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen mit 62 % im Ivosidenib-Arm deutlich höher als im Placebo-Arm mit 33 %.

Unsicherheiten verbleiben zudem bei der Validität des Endpunktes.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers lagen keine Informationen vor, nach welchen Kriterien die Gabe von Transfusionen in der Studie erfolgt ist. Auch im Rahmen des

Stellungnahmeverfahrens wurden keine Informationen diesbezüglich durch den pharmazeutischen Unternehmer dargelegt.

Gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens entspricht das patientenindividuelle Vorgehen bei der Gabe der Transfusionen der Versorgungsrealität.

Demnach richtet sich die Transfusionsbedürftigkeit von Patientinnen und Patienten nicht nur nach laborchemischen Parametern (z.B. Hb-Wert), sondern orientiert sich sehr an patientenindividuellen Faktoren wie den Symptomen der Patientinnen und Patienten, dem Alter und Begleiterkrankungen. Angaben zu Gründen für die Gabe von Transfusionen wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwiefern Transfusionen in unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit werden unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten nur ergänzend dargestellt. Innerhalb der Personen mit einem Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Relativen Risiko eine Transfusion zu erhalten.

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Die Krankheitssymptomatik wird in der Studie AGILE anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Zudem wurde ebenfalls das Ereignis „Tod“ als Ereignis gewertet.

In seiner Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer weitere Responderanalysen ohne das Ereignis „Tod“ vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Ereigniszeitanalysen zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ivosidenib im Endpunkt Obstipation/Verstopfung.

Für die anderen Endpunkte ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt werden hinsichtlich der Symptomatik keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin abgeleitet.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wird in der Studie AGILE mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung mit einer Veränderung um  $\geq 15$  Punkte vor. Zudem wurde ebenfalls das Ereignis „Tod“ als Ereignis gewertet.

In seiner Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer weitere Responderanalysen ohne das Ereignis „Tod“ vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bezüglich des Gesundheitszustands liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

### *Fazit zur Morbidität*

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Symptomatik sowie des Gesundheitszustands wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

### Lebensqualität

Die Lebensqualität wird in der Studie AGILE anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Zudem wurde ebenfalls das Ereignis „Tod“ als Ereignis gewertet.

In seiner Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer weitere Responderanalysen ohne das Ereignis „Tod“ vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Ereigniszeitanalysen zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Ivosidenib bei der Skala Emotionale Funktion.

Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch in keiner anderen Subskala des EORTC QLQ-C30 wider. In der Gesamtschau wird kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied in der Endpunktkategorie Lebensqualität abgeleitet.

### Nebenwirkungen

Die Auswertungen bezüglich der Nebenwirkungen beziehen sich auf unerwünschte Ereignisse (UE), die ab Verabreichung der Studienmedikation bis 4 Wochen nach der letzten Dosis aufgetreten sind. Es wurden außerdem schwerwiegende UE (SUE), aufgenommen, die in der Screening-Periode durch eine durch das Protokoll vorgesehene Intervention hervorgerufen wurden, und SUE, die 28 Tage nach Behandlungsende auftraten und im Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehen. UE aufgrund einer Krankheitsprogression sowie antizipierte SUE, die mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen, wurden nicht als UE gewertet.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

### *Spezifische UE*

Im Detail zeigen sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf Ebene der Systemorganklasse, die mit einer Inzidenz  $> 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, bei „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SUE) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (schwere UE), inkl. PT „Appetit vermindert“, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. Zudem zeigen sich für die PT „Asthenie“ und „Hypotonie“ (schwere UE) statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin.

Bei den Ergebnissen zu UE auf der Ebene nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die mit einer Inzidenz von  $> 10\%$  aufgetreten sind, zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (Infektionen und Infektionskrankheiten, Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort (inkl. PT Asthenie und PT Ödem peripher), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (inkl. PT Appetit vermindert und PT Hypokaliämie), Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie PT Obstipation und PT Husten. Nur bei den PT „Elektrokardiogramm QT-verlängert“ und Hämatoeme zeigen sich statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lässt sich hieraus insgesamt kein relevanter Vor- oder Nachteil für die Nutzenbewertung ableiten.

### *Fazit zu Nebenwirkungen*

In der Gesamtbetrachtung ergeben sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail liegen überwiegend Vorteile in einzelnen spezifischen UE vor.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin liegen aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie AGILE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der noch laufenden Studie wird Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo in Kombination mit Azacitidin verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. Das Ausmaß dieses Vorteils wird auch vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als eine erhebliche Verbesserung im Gesamtüberleben bewertet.

Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Auch hinsichtlich der Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergeben sich für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin weder positive noch negative Effekte in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich überwiegend Vorteile bei einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtschau wird für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind, ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.

### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie AGILE, in welcher Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin und Placebo in Kombination mit Azacitidin verglichen wird.

Das Verzerrungspotential wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

Auf Studienebene ist eine Imbalance zwischen den Studienarmen bezüglich der Komorbiditäten auffällig. Zu Studienbeginn lagen gemäß Patientencharakteristika bei den Patientinnen und Patienten des Kontrollarms verschiedene Begleiterkrankungen häufiger vor als bei den Patientinnen und Patienten des Ivosidenib-Arms.

Die Rekrutierung für die Studie wurde aufgrund einer Empfehlung des IDMC (Unabhängiges Datenüberwachungskomitee) frühzeitig beendet. Es folgte eine frühzeitige Entblindung, infolgedessen Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in den Ivosidenib-Arm wechseln konnten (Cross-over). In der Gesamtabwägung vor dem Hintergrund der Größe des Vorteils bei der Mortalität wird die Aussagekraft der Studie nicht herabgesetzt.

Insgesamt wird die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tibsovo mit dem Wirkstoff Ivosidenib.

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin wurde als Orphan Drug zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, zugelassen.

Der Nutzenbewertung von Ivosidenib wird die laufende, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie AGILE zugrunde gelegt, in welcher Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin und Placebo in Kombination mit Azacitidin verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. Das Ausmaß dieses Vorteils wird auch vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als eine erhebliche Verbesserung im Gesamtüberleben bewertet.

Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Auch hinsichtlich der Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.

Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergeben sich für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin weder positive noch negative Effekte in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich überwiegend Vorteile bei einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtschau wird für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind mit Unsicherheit behaftet, insgesamt jedoch tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür liegen in den angegebenen Anteilswerten der Erwachsenen mit AML sowie der Patientinnen und Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist.

## **2.3 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: 30. November 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/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 akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Differenzierungssyndrom.

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2024).

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Azacitidin	1 x täglich an Tag 1-7 eines 28-Tage-Zyklus	13	7	91,0

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivosidenib	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	365,0	730,0 x 250 mg

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Azacitidin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 150 mg	91,0	91,0 x 150 mg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivosidenib 250 mg	60 FTA	18 395,92€	2,00 €	1050,00 €	17 343,92 €
Azacitidin 150 mg	1 IFK	525,69 €	2,00 €	24,41 €	499,28 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **2.5 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**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche

Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Ivosidenib (Tibsovo); Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 13. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivosidenib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung

der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 27. November 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 20. Dezember 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. November 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Dezember 2023 4. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Januar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken