



Zusammenfassende Dokumentation

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

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren.....	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung	29
2.1	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme Servier Deutschland GmbH	37
5.2	Stellungnahme Taiho Oncology Europe GmbH	63
5.3	Stellungnahme Prof. Dr. med. V. Heinemann; LMU München	68

5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	74
5.5	Stellungnahme AIO, DGHO, DGVS.....	79
D.	Anlagen	97
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	97

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms mit IDH1-R132-Mutation, nach mindestens einer systemischen Therapie, ist 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) 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 G23-15) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ivosidenib nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivosidenib (Tibsovo) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivosidenib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy vorgelegt. In dieser Studie wurde Ivosidenib gegenüber Placebo verglichen, wobei in beiden Studienarmen zusätzlich unterstützende Maßnahmen im Sinne einer Best-Supportive-Care (BSC) erlaubt waren.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation und nachgewiesener Krankheitsprogression nach mindestens einer, aber nicht mehr als zwei vorangegangenen systemischen Therapien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener systemischer Behandlungen (1 vs. 2) im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Ivosidenib + BSC (Interventionsarm, N = 124) und Placebo + BSC (Kontrollarm, N = 61). Nach dem ersten Datenschnitt wurden noch 2 Personen in die Studie eingeschlossen und in den Interventionsarm randomisiert.

Die Behandlung in den Studienarmen erfolgte zunächst doppelblind. Nach bestätigter Krankheitsprogression konnte die Verblindung auf prüfärztlichen Antrag aufgehoben werden und Teilnehmende aus dem Kontrollarm zu einer Behandlung mit Ivosidenib wechseln (Crossover).

Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 2017 und 2019 aus Zentren in den USA, Südkorea und Europa rekrutiert. Primärer Endpunkt der im Jahr 2021 beendeten Studie war

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

das Progressionsfreie Überleben (PFS), weitere Endpunkte wurden zu Mortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier insgesamt drei Datenschnitte zur Studie ClarIDHy berichtet (vom 31. Januar 2019, 31. Mai 2020 und 21. Juni 2021). Die ersten beiden Datenschnitte erfolgten gemäß präspezifizierter Ereigniszahlen (131 PFS- bzw. 150 Todes-Ereignisse). Der Datenschnitt vom 21. Juni 2021 wird hingegen als nicht präspezifiziert angesehen. Es ist nicht ersichtlich, warum die Studie nach dem zweiten Datenschnitt, welcher laut Studienprotokoll das Studienende darstellen sollte, weitergeführt wurde. Zudem ist in diesem Zusammenhang unklar, ob die Nachbeobachtung nach dem zweiten Datenschnitt gemäß Studienprotokoll fortgeführt wurde. Für die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Datenschnitt vom 31. Mai 2020 für alle Endpunkte mit Ausnahme des PFS herangezogen. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS basieren auf dem Datenschnitt vom 31. Januar 2019 (finale Analyse zum PFS nach 131 Ereignissen).

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ClarIDHy definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf der ITT-Population, wodurch auch Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, die nach Krankheitsprogression in den Interventionsarm wechselten, einbezogen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31. Mai 2020 waren 43 (70,5 %) der Patientinnen und Patienten vom Kontrollarm zu einer Behandlung mit Ivosidenib gewechselt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier eine Analyse zur Adjustierung für den Behandlungswechsel mittels Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) vor. Seitens der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wurden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben unter Verwendung des RPSFT-Modells zwar im European Assessment Report² aufgeführt, jedoch auch auf die fragliche Relevanz eines so ermittelten hypothetischen Behandlungseffektes und auf das Verzerrungspotential der durchgeführten Analyse hingewiesen. Die Analyse wurde seitens der EMA als explorativ eingeordnet und für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Ivosidenib nicht einbezogen.

Analysemethoden zur Adjustierung von Effektschätzern für einen Behandlungswechsel sind anfällig für Verzerrungen. Es gibt keine validierte statistische Methode, die mit ausreichender Sicherheit die Bewertung einer Therapie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in Studien mit einem Behandlungswechsel ermöglicht.

Das vorliegend verwendete RPSFT-Modell geht von einem „common treatment effect“ aus, wonach die Wirkung der Therapie unabhängig davon ist, zu welchem Zeitpunkt im

² Assessment Report -Tibovo, 23. Februar 2023, EMA/173654/2023

Krankheitsverlauf die Behandlung erfolgt. Diese Annahme ist für die vorliegende Erkrankung des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms nicht plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Eigenschaften der Erkrankung bezogen auf die Wirkung der Therapie zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nicht mehr dieselben sind wie zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie ClarIDHy. Diese Einschätzung wurde auch von der Fachgesellschaft in der mündlichen Anhörung des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens vorgetragen. Die erforderliche Annahme zur Anwendung des RPSFT-Modell ist somit aus Sicht des G-BA nicht erfüllt.

In der Gesamtschau wird die Auswertung des Gesamtüberlebens mit dem RPSFT-Modell in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Bezogen auf die Analyse des Gesamtüberlebens basierend auf der ITT-Population zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal ECOG-Status zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Status 0 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ivosidenib. Für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Status ≥ 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Da sich diese Effektmodifikation nicht bei weiteren Endpunkten der Studie ClarIDHy zeigt, wird die Aussagekraft des vorliegenden Subgruppenergebnisses für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet und nicht herangezogen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS stellte den primären Endpunkt der Studie ClarIDHy dar und war operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und erster nachgewiesener Krankheitsprogression (nach RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.

Das PFS war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC statistisch signifikant verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-V1.1-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS sind Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie ClarIDHy liegen jedoch keine geeigneten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Entsprechend kann nicht beurteilt werden, inwieweit der in der Studie ClarIDHy mittels bildgebenden Verfahren festgestellte Vorteil im PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)

Daten zur patientenberichteten Symptomatik wurden in der Studie ClarIDHy mittels der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 erhoben.

Die Rücklaufquoten liegen jedoch unter 70 %, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse als nicht belastbar anzusehen ist. Die Daten sind daher nicht verwertbar und erlauben keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens.

Gesundheitszustand

Der von den Patientinnen und Patienten berichtete Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erfasst. Die Rücklaufquoten liegen jedoch auch hier unter 70 %, sodass die Daten als nicht verwertbar angesehen werden und keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.

Lebensqualität

Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)

Entsprechend den obigen Ausführungen zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) liegen auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund von Rücklaufquoten unter 70 % keine verwertbaren Daten vor, die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten in der Studie ClarIDHy bei nahezu allen Patientinnen und Patienten auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den Endpunkten schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Ebene der Systemorganklasse (SOC), die mit einer Inzidenz $> 5\%$ oder ≥ 10 Ereignisse und $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei den Ergebnissen zu UE auf der Ebene der SOC und Preferred Term (PT), die mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ im Placebo-Arm oder ≥ 10 Ereignisse und $\geq 1\%$ im Ivosidenib-Arm aufgetreten sind, zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib bei den PT Dyspnoe und Hyperkalzämie. 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 + BSC keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail liegen Vorteile in einzelnen spezifischen UE vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ivosidenib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, liegen die Ergebnisse der Studie ClarIDHy vor. In der im Jahr 2021 abgeschlossenen Studie wurde Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC verglichen.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand mangels ausreichender Rücklaufquoten keine verwertbaren Daten vor, die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.

Auch bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aufgrund unzureichender Rücklaufquoten keine verwertbaren Daten vor, die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.

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

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib als Monotherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, als nicht quantifizierbarer ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy.

Auf Studienebene wird insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm mit einem Behandlungswechsel bei Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Ivosidenib von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential zum Gesamtüberleben aufgrund dieses Sachverhalts ebenfalls als hoch bewertet.

Weiterhin ist einschränkend zu berücksichtigen, dass aus der Studie ClarIDHy keine verwertbaren Daten zur patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervorgehen.

In der Gesamtschau resultiert daraus die Einordnung der Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tibsovo mit dem Wirkstoff Ivosidenib. Tibsovo wurde als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

„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.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy vorgelegt, in der Ivosidenib + Best-Supportive-Care (BSC) gegenüber Placebo + BSC verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand sowie in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität mangels ausreichender Rücklaufquoten keine verwertbaren Daten vor, die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.

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

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib als Monotherapie als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Insbesondere aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm mit Behandlungswechsel bei Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Ivosidenib (ca. 70 %) wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch beinhalten verschiedene Berechnungsschritte sowohl Über- als auch Unterschätzungen. So führt in der Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers unter anderem die Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr für höhere Therapielinien als die Zweitlinie infrage kommen zu einer Unterschätzung und die Annahme, dass sämtliche

Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinom eine Erstlinienchemotherapie erhalten, zu einer Überschätzung. Zudem bestehen Unsicherheiten bezüglich der berechneten Inzidenzen für extrahepatische Cholangiokarzinome sowie der angenommenen Anteilswerte für eine nicht resezierbare oder metastasierte Erkrankung bei Erstdiagnose und für ein Rezidiv nach einer Resektion des Tumors in der Vortherapie.

Insgesamt sind die Patientenzahlen daher mit Unsicherheit behaftet und die Anzahl der Patientinnen und Patienten kann sowohl höher als auch geringer sein.

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: 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.

2.4 Therapiekosten

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

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.

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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.

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	730 x 250 mg

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivosidenib	60 FTA	18 395,92 €	2,00 €	1 050,00 €	17 343,92 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

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 entstehen, 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.

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 Unternehmen. 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 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.

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) 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.

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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. November 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Dezember 2023 20. Dezember 2023	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



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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 11.03.2024 B5

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

A. 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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: 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</p>		

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] 100 (79,4)	61	7,5 [4,8; 11,1] 50 (82,0)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a 0,79 [0,56; 1,12] 0,19

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

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>	
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>	
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>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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
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]					

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
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
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^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.</p> <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</p>					

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
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					

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.

I. 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 11. März 2024

BAnz AT 11.03.2024 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?2>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Ivosidenib zur Behandlung des Cholangiokarzinoms mit IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer Vortherapie ist 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Juli 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Ivosidenib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivosidenib (Cholangiokar...

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/9/12/>



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivosidenib
- **Handelsname:** Tibsovo
- **Therapeutisches Gebiet:** Cholangiokarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Servier Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.10.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.11.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-07-15-D-955)

Modul 1

(PDF 668,26 kB)

Modul 2

(PDF 446,36 kB)

Modul 3B

(PDF 1,05 MB)

Modul 4B

(PDF 3,53 MB)

Modul 4B Anhang 4-G

(PDF 655,62 kB)

Modul 4B Anhang 4-H

(PDF 3,16 MB)

Modul 4B Anhang 4-I

(PDF 161,69 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.10.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 877,85 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 396,88 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 133,70 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahme- verfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.11.2023
- Mündliche Anhörung: 27.11.2023
Bitte melden Sie sich bis zum 20.11.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossinummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.11.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivosidenib - 2023-07-15-D-955*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 37,34 kB)

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.11.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.11.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. November 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ivosidenib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Servier Deutschland GmbH	06.11.2023
Taiho Oncology Europe	27.10.2023
Prof. Dr. med. V. Heinemann; LMU München	06.11.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.11.2023
AIO, DGHO, DGVS	06.11.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Servier Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Ezernieks	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Wodtke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Klein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Riediger-Röhm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Taiho Oncology Europe						
Hr. Harlin	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Hipp	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. med. V. Heinemann; LMU München						
Hr. Prof. Dr. Heinemann	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AIO, DGHO, DGVS						
Hr. Prof. Dr. Arnold	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Bitzer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Servier Deutschland GmbH

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Ivosidenib/Tibsovo®
Stellungnahme von	<i>Servier Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Servier Deutschland GmbH (nachfolgend Servier) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Ivosidenib (Tibsovo®) in der Indikation Cholangiokarzinom (CCA).</p> <p>Bei dem vorliegenden Bewertungsverfahren handelt es sich um die Erstbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens.</p> <p>Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Gliederung der Stellungnahme:</p> <p>Tabelle 1: Gliederung der Stellungnahme</p> <table border="1" data-bbox="163 842 1099 1378"> <thead> <tr> <th>Abschnitt</th> <th>Thema</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Zusammenfassung</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modells für den Behandlungswechsel adjustierte Auswertung des Gesamtüberlebens (OS) und Verletzung der Treatment Policy Annahme</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Wahl des primären Endpunkts</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Relevanz des progressionsfreien Überlebens (PFS)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Datenbankschluss zum 21.06.2021</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Zensierungsgründe bei den Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben</td> </tr> </tbody> </table>	Abschnitt	Thema	1	Zusammenfassung	2	Mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modells für den Behandlungswechsel adjustierte Auswertung des Gesamtüberlebens (OS) und Verletzung der Treatment Policy Annahme	3	Wahl des primären Endpunkts	4	Relevanz des progressionsfreien Überlebens (PFS)	5	Datenbankschluss zum 21.06.2021	6	Zensierungsgründe bei den Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben	
Abschnitt	Thema														
1	Zusammenfassung														
2	Mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modells für den Behandlungswechsel adjustierte Auswertung des Gesamtüberlebens (OS) und Verletzung der Treatment Policy Annahme														
3	Wahl des primären Endpunkts														
4	Relevanz des progressionsfreien Überlebens (PFS)														
5	Datenbankschluss zum 21.06.2021														
6	Zensierungsgründe bei den Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben														

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7	Auswahl der UE von besonderem Interesse	
8	Sicherheit: Beobachtungszeiten	
9	Kosten für die Bestimmung des Vorliegens einer IDH1-R132-Mutation	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Ivosidenib (Tibsovo®) ist u.a. zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH 2023b).</p> <p>CCAs sind eine sehr seltene Tumorentität, die in Deutschland, anderen europäischen Ländern und der USA zwischen 0,3-3,5 Menschen pro 100.000 Einwohner betreffen (DGHO 2021).</p> <p>IDH1-Mutationen treten bei bis zu 14,3 % aller CCA-Patienten auf (Kendre et al. 2023).</p> <p>Bei den meisten CCA-Patienten befindet sich die Krankheit zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem fortgeschrittenen, nicht operablen Stadium. Für diese Patienten gibt es derzeit keinen kurativen Therapieansatz und die Behandlung ist palliativ. Die Prognose ist insgesamt schlecht.</p>		

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aktuell kann man nur in der ersten Linie von einer Standardtherapie sprechen. Darüber hinaus sind ab der zweiten Linie Pemigatinib (nur bei FGFR2 Genfusionen/ -umlagerungen), Entrectinib und Larotrectinib (nur bei NTRK-Alterationen) als zugelassene Therapieoptionen verfügbar. Zusätzlich nennen die Leitlinien trotz fehlender Zulassung noch FOLFOX als mögliche nicht molekular stratifizierte Therapie, wobei darauf hingewiesen wird, dass die zugrundeliegende Studie nicht dem Deutschen Versorgungsalltag entspricht (DGHO 2021).</p> <p>Dementsprechend sind die Therapieoptionen für CCA-Patienten sehr beschränkt. Auch die EMA sieht in ihrer Bestätigung der Orphan Drug Designation, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (EMA 2023b).</p> <p>Ivosidenib stellt für CCA-Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, die einzige spezifische und zugelassene Zweitlinie-Behandlungsoption dar.</p> <p>Die Zulassung beruht auf der internationalen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie ClarIDHy.</p> <p>Die ClarIDHy-Studie entspricht damit laut der G-BA Verfahrensordnung der höchstmöglichen Qualitätsstufe für Einzelstudien (Evidenzklassifizierung Ib), mit maximalen Qualitätsstandards. Zu den hohen</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Qualitätsstandards der RCT gehört eine vorgeplante stratifizierte Randomisierung der Patienten, um eine Imbalance relevanter Krankheits- und Patienten-Faktoren auf die Behandlungsarme zu vermeiden.</p> <p>In der Studie ClarIDHy wurde ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben, Therapieansprechen und (in der für den Therapiewechsel adjustierten Analyse) verbessertes Überleben bei einem günstigen Sicherheitsprofil gezeigt (Abou-Alfa et al. 2020; Zhu et al. 2021). Ein entsprechender Vorteil wurde bisher für die Zielpopulation nicht erreicht. Damit stellt Ivosidenib eine Therapieoption mit patientenrelevantem therapeutischen Zusatznutzen dar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, Z. 15– 27	<p>2. Mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modells für den Behandlungswechsel adjustierte Auswertung des Gesamtüberlebens (OS) und Verletzung der Treatment Policy Annahme</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p>- „Das RPSFTM ist ein statistisches Verfahren zur Schätzung von potentiellen Therapieeffekten (hier des Gesamtüberlebens), unter der Annahme, dass entgegen dem tatsächlichen Studienablauf kein Behandlungswechsel erfolgt wäre. Die Relevanz des Schätzers wurde in der Zulassung als unklar bewertet (vgl. [7]). Analysemethoden zur Adjustierung von Effekt-schätzern für einen Behandlungswechsel sind anfällig für Verzerrungen. Es gibt keine validierte statistische Methode, die mit ausreichender Sicherheit die Bewertung einer Therapie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in Studien mit einem Behandlungswechsel ermöglicht [10]. Daher wird diese Auswertung in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Aufgrund der hohen Anzahl an Behandlungswechslern von Placebo zu Ivosidenib ist der Treatment-Policy-Ansatz hier nicht erfüllt, da davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten im Placebo-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier eine Analyse zur Adjustierung für den Behandlungswechsel mittels Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) vor. Seitens der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wurden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben unter Verwendung des RPSFT-Modells zwar im European Assessment Report² aufgeführt, jedoch auch auf die fragliche Relevanz eines so ermittelten hypothetischen Behandlungseffektes und auf das Verzerrungspotential der durchgeführten Analyse hingewiesen. Die Analyse wurde seitens der EMA als explorativ eingeordnet und für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Ivosidenib nicht einbezogen. Analysemethoden zur Adjustierung von Effektschätzern für einen Behandlungswechsel sind anfällig für Verzerrungen. Es gibt keine validierte statistische Methode, die mit ausreichender Sicherheit die Bewertung einer Therapie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in Studien mit einem Behandlungswechsel ermöglicht.</p> <p>Das vorliegend verwendete RPSFT-Modell geht von einem „common treatment effect“ aus, wonach die Wirkung der Therapie unabhängig davon ist, zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf die Behandlung erfolgt. Diese Annahme ist für die vorliegende Erkrankung des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Arm – anders als im Ivosidenib-Arm – nicht frei in der Wahl einer nachfolgenden Krebstherapie waren.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung standen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zugelassenen Therapiealternativen zur Verfügung (siehe auch Punkt 1 zu den aktuell verfügbaren Alternativen).</p> <p>Deshalb wurde als Komparator Best Supportive Care gewählt und den Patienten anhand eines patientenzentrierten Studiendesigns nach einem Progress der Erkrankung ein unverblindeter Wechsel der Behandlung auf Ivosidenib angeboten. Diese Möglichkeit wurde im Sinne einer individuellen Patienten-Arzt-Entscheidung bis zum Datenschnitt vom 31.05.2020 auch vom größten Teil der Patienten (70,5 %) genutzt.</p> <p>Dadurch kommt es u.a. bei der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben nach dem ITT-Prinzip zu einer starken Verzerrung. Diese wirkt sich insbesondere beim Gesamtüberleben zuungunsten des Ivosidenib + BSC-Arms aus, da Patienten im Anschluss an Placebo + BSC die neue wirksame Intervention erhalten konnten. Die</p>	<p>metastasierten Cholangiokarzinoms nicht plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Eigenschaften der Erkrankung bezogen auf die Wirkung der Therapie zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nicht mehr dieselben sind wie zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie ClarIDHy. Diese Einschätzung wurde auch von der Fachgesellschaft in der mündlichen Anhörung des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens vorgetragen. Die erforderliche Annahme zur Anwendung des RPSFT-Modell ist somit aus Sicht des G-BA nicht erfüllt.</p> <p>In der Gesamtschau wird die Auswertung des Gesamtüberlebens mit dem RPSFT-Modell in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht adjustierten Ergebnisse der ClarIDHy-Studie unterschätzen damit den Behandlungseffekt.</p> <p>Aufgrund der Möglichkeit des Behandlungswechsels nach Progress und der dadurch entstehenden Verzerrung für das Gesamtüberleben, wurde für diesen Endpunkt neben der ITT-Auswertung eine mittels RPSFT-Modells (RPSFTM) adjustierte Analyse präspezifiziert und durchgeführt.</p> <p>Das RPSFTM ist eine in den EMA-Leitlinien empfohlene Methode zur Berücksichtigung von Effekten eines Behandlungswechsels in der Schätzung des Behandlungseffekts in onkologischen Studien und wurde bereits häufig bei Zulassungsanträgen verwendet (Agiros Pharmaceuticals, Inc. 2020).</p> <p>RPSFT rekonstruiert die Überlebenszeit der Patienten, als ob sie nie eine aktive Behandlung erhalten hätten. Das Modell geht davon aus, dass Ivosidenib nach dem Wechsel von Placebo durch Multiplikation der Überlebenszeit mit einem bestimmten Faktor (Beschleunigungsfaktor) im Vergleich zu Placebo wirkt, und nimmt an, dass der Behandlungseffekt für alle Patienten gleich ist, unabhängig davon, wann die Behandlung erfolgt (gemeinsamer Behandlungseffekt) (Agiros Pharmaceuticals, Inc. 2019).</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie ClarIDHy wurde im Placebo-Arm ein medianes Gesamtüberleben von 7,5 [95 % KI 4,8; 11,1] Monaten und nach Adjustierung für den Behandlungswechsel von 5,1 [95 % KI 3,8; 7,6] Monaten erreicht (Zhu et al. 2021). Nach Adjustierung entspricht das mediane Überleben im Placebo-Arm dem aus einer anderen Studie (ABC-06) im Anwendungsgebiet, in der ein Wert von 5,3 [95 % KI 4,1; 5,8] Monaten berichtet wurde (Lamarca et al. 2021). Damit ist aus Sicht von Servier das adjustierte mediane Gesamtüberleben für den Placebo-Arm für die vorliegende Therapiesituation aussagekräftig und valide.</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

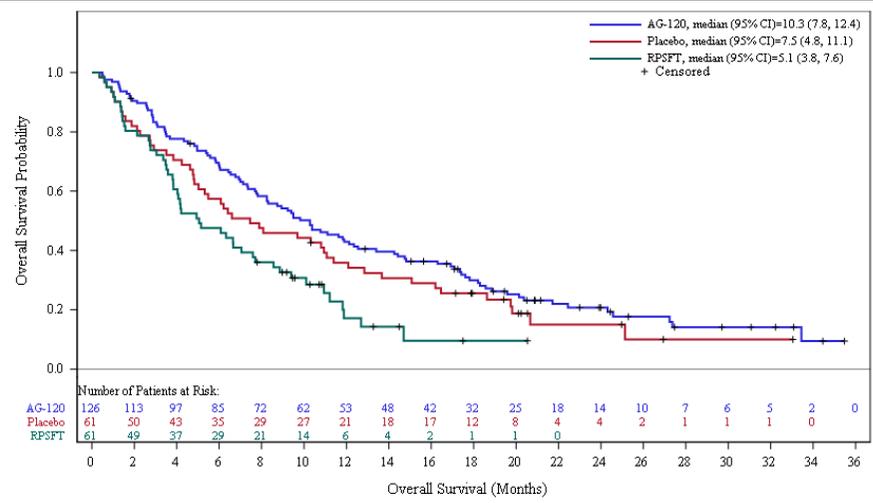


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts wurde anhand der Kaplan-Meier Analysen bewertet (siehe Abbildung 1) (EMA 2018). Da das OS der auf Ivosidenib + BSC randomisierten Patienten ähnlich ist wie das OS nach dem Behandlungswechsel der

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, die ursprünglich auf Placebo + BSC randomisiert wurden und anschließend auf Ivosidenib umgestellt wurden, scheint die Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts bestätigt zu sein. Zudem wurden die Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn zwischen den Patienten, die auf Ivosidenib + BSC randomisiert wurden, und den Patienten, die zunächst auf Placebo + BSC randomisiert wurden und anschließend auf Ivosidenib gewechselt haben, untersucht. Es konnte keine offensichtliche Unausgewogenheit festgestellt werden, was die Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts weiter bestätigt. Die Annahmen des RPSFT-Modells scheinen für die ClarIDHy-Studie zuzutreffen. Auch die Art und Häufigkeit der nachfolgenden Therapien war bei den Patienten, die auf Ivosidenib + BSC randomisiert wurden, ähnlich wie bei den Patienten, die zunächst auf Placebo + BSC randomisiert wurden und anschließend zu Ivosidenib wechselten.</p> <p>Sowohl die ITT-Analyse als auch die für den Behandlungswechsel mittels RPSFT adjustierte Analyse zeigen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, die in der ITT-Analyse allerdings keine statistische Signifikanz erreicht. In der Gesamtschau mit dem statistisch signifikant verbesserten progressionsfreien Überleben, dessen Auswertung nicht durch den Behandlungswechsel verzerrt</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist, zeigt sich eine deutliche und für die Patienten relevante Verbesserung des Ansprechens und des Überlebens.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund des hohen Anteiles der Patienten mit Behandlungswechsel (70,5 %) ist die mittels RPSFTM adjustierte Analyse relevant und der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben sollte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	
S. 43, Z. 1–4	<p>3. Wahl des primären Endpunkts</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Dem im Rahmen eines Beratungsgesprächs 2021 erteilten Rat der EMA, anstelle des PFS das OS als primären Endpunkt festzulegen und in der Kontrollgruppe eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes, um die klinische Relevanz zu erhöhen, die Rekrutierung zu erleichtern und das optionale Crossover zu vermeiden, war das pU nicht gefolgt [7].“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Eine Entscheidung für OS als primären Endpunkt der Studie hätte aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zu einer unverhältnismäßig langen Rekrutierungs- und Studiendauer geführt. Um den Patienten möglichst frühzeitig eine zugelassenen Therapiealternative zur</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verfügung stellen zu können, wurde progressionsfreies Überleben (PFS) als primärer Endpunkt gewählt. Bezüglich Crossover wurde dem Wunsch von Seiten einer Patientenorganisation gefolgt, die dieses patientenzentrierte Studiendesign klar befürwortet hatte (Cholangiocarcinoma Foundation 2023). Um den tatsächlichen Überlebensvorteil von Ivosidenib abzuschätzen, muss folglich in der Datenauswertung zu OS eine adäquate Methode zur Korrektur des Crossovers angewandt werden. Hierzu wurde die RPSFT-Methode präspezifiziert.</p>	
<p>S. 17, Z. 42 – S. 18, Z. 5</p>	<p>4. Relevanz des progressionsfreien Überlebens (PFS) Nutzenbewertung des G-BA: <i>„PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Überleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente Überleben wird im Endpunkt Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Komponente Krankheitsprogression (Morbidität) basiert auf der Beurteilung radiologischer Befunde durch medizinisches Fachpersonal. Es besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant.</i></p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>In der Gesamtschau wird der Endpunkt deshalb als nicht patientenrelevant bewertet.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zur Beurteilung des Tumors wurde der internationale Standard der Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)-Kriterien angewandt. In der ClarIDHy-Studie wurde die Version 1.1 der RECIST-Kriterien verwendet (Abou-Alfa et al. 2020). Die Beurteilung wurde durch ein unabhängiges radiologisches Zentrum (IRC) vorgenommen.</p> <p>Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Ein zentrales Ziel in der palliativen Krebsbehandlung ist das Hinauszögern eines erneuten Rezidivs und des Auftretens tumorassoziierter Symptome sowie das Verringern der resultierenden notwendigen Folgetherapie mit weiteren therapieassozierten Nebenwirkungen (Herschbach et al. 2004). Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum</p>	<p>Das PFS stellte den primären Endpunkt der Studie ClarIDHy dar und war operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und erster nachgewiesener Krankheitsprogression (nach RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Das PFS war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-V1.1-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fortschreiten der Krankheit sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von onkologischen Arzneimitteln und von hoher Relevanz für Ärzte und Patienten.</p> <p>Das PFS wird neben dem OS und dem krankheitsfreien Überleben von der EMA als ein valider primärer Endpunkt für klinische Studien in der Onkologie angesehen, da ein verlängertes PFS generell einen Nutzen für den Patienten bedeutet. Die Guideline-Revision des CHMP begründet die klinische Relevanz und Patientenrelevanz des PFS damit, dass das Hinauszögern der Verschlechterung der Symptomatik und des Beginns einer Folgetherapie, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen kann, für den Patienten von hoher Bedeutung ist (EMA 2008, 2020).</p> <p>Darüber hinaus weist das PFS – wie auch der G-BA in seiner Bewertung schreibt – ein niedriges Verzerrungspotential auf, da es in seiner Auswertung nicht durch einen Behandlungswechsel beeinflusst ist. Daher ist PFS für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS sind Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie ClarIDHy liegen jedoch keine geeigneten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Entsprechend kann nicht beurteilt werden, inwieweit der in der Studie ClarIDHy mittels bildgebender Verfahren festgestellte Vorteil im PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Servier bittet den G-BA um Berücksichtigung des PFS bei der Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Behandlungssituation.	
S. 22, Z. 22 – 30	<p>5. Datenbankschluss zum 21.06.2021</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Der Datenbankschluss zum 21.06.2021 war nicht präspezifiziert und es ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, warum die Studie nach dem zweiten Datenschnitt vom 31.05.2020, welcher laut Studienprotokoll das Studienende darstellen sollte, weitergeführt wurde, und warum dieser Datenbankschluss erfolgte. Alle randomisierten Personen hatten zum Datenbankschluss die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen und es befanden sich noch 21 Patientinnen und Patienten aus dem Ivosidenib-Arm und 9 aus dem Placebo-Arm in der Studie. Es ist unklar, ob die Nachbeobachtung nach dem Datenschnitt vom 31.05.2020 gemäß Studienprotokoll fortgeführt wurde. Es wird daher der Datenschnitt vom 31.05.2020 als bewertungsrelevant betrachtet.“</i></p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42, Z. 20– 26	<p><i>„Die Weiterführung der Studie sowie das Datum des Datenbankschlusses waren nicht präspezifiziert und es ist nicht ersichtlich, dass sie auf Wunsch einer Zulassungsbehörde erfolgten. Eine ergebnisgesteuerte Wahl des Zeitpunkts des Studienendes kann nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus bestehen Zweifel an der protokollgemäßen Fortführung der Follow-up-Erhebungen (siehe Abschnitt 2.4), daher wird der Datenbankschluss für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der primäre Datenschnitt der Studie (31.01.2019) erfolgte zur Auswertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der finale Datenschnitt für die Analyse des Gesamtüberlebens (OS) erfolgte nach 150 OS-Ereignissen am 31.05.2020.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2020 erhielten noch 13 Studienteilnehmer eine Behandlung mit Ivosidenib (davon 8 Personen, die auf Ivosidenib randomisiert wurden und 5 Personen, die auf Placebo randomisiert worden waren und die Behandlung gewechselt haben). Für diese Patienten wurden weiterhin Daten zur Verträglichkeit erfasst.</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier insgesamt drei Datenschnitte zur Studie ClarIDHy berichtet (vom 31. Januar 2019, 31. Mai 2020 und 21. Juni 2021). Die ersten beiden Datenschnitte erfolgten gemäß präspezifizierter Ereigniszahlen (131 PFS- bzw. 150 Todes-Ereignisse). Der Datenschnitt vom 21. Juni 2021 wird hingegen als nicht präspezifiziert angesehen. Es ist nicht ersichtlich, warum die Studie nach dem zweiten Datenschnitt, welcher laut Studienprotokoll das Studienende darstellen sollte, weitergeführt wurde. Zudem ist in diesem Zusammenhang unklar, ob die Nachbeobachtung nach dem zweiten Datenschnitt gemäß Studienprotokoll fortgeführt wurde. Für die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Datenschnitt vom 31. Mai 2020 für alle Endpunkte mit Ausnahme des PFS herangezogen. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS basieren auf dem Datenschnitt vom 31. Januar 2019 (finale Analyse zum PFS nach 131 Ereignissen).</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die letzte Visite des letzten Studienteilnehmers der Studie ClarIDHy erfolgte am 17.05.2021. Der finale Datenbankschluss erfolgte am 21.06.2021 (I.R.I.S. 2022).</p> <p>Die Daten des finalen Datenbankschlusses vom 21.06.2021 ermöglichten eine Aktualisierung des Sicherheitsprofils von Ivosidenib und wurden bei der EMA und beim G-BA zur Bewertung eingereicht und von der EMA im Bewertungsbericht berücksichtigt (EMA 2023a).</p>	
S. 24, Z. 9–14	<p>6. Zensierungsgründe bei den Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Im Dossier wird zudem aufgeführt, dass Patientinnen und Patienten, bei denen eine neue Krebstherapie begonnen wurde, zum Zeitpunkt des Beginns der neuen Krebstherapie zensiert wurden. Dieser Zensierungsgrund findet sich allerdings weder im SAP noch im Studienprotokoll oder im Studienbericht, und in den Ergebnistabellen ist neben der kontinuierlichen Studienteilnahme lediglich der Zensierungsgrund „Einverständniserklärung zurückgezogen“ aufgeführt.“</i></p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p>Anmerkung: Es wurden keine Patienten aufgrund des Beginns einer neuen Krebstherapie zensiert. Die Zensierungsgründe zum Gesamtüberleben sind in der nachfolgenden Tabelle für jeden Datenschnitt aufgeführt. Tabelle 2: Zensierungsgründe in den Auswertungen des Gesamtüberlebens der Studie ClarIDHy</p> <table border="1" data-bbox="293 788 1173 1355"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ivosidenib</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Datenschnitt vom 31.01.2019</td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Studienteilnehmer</td> <td>124</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Zensierungen</td> <td>75</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Kein dokumentierter Todesfall am oder vor dem Datenschnitt</td> <td>75</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Datenschnitt vom 31.05.2020</td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Studienteilnehmer</td> <td>126</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Zensierungen</td> <td>26</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>In Behandlung</td> <td>24</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Einverständniserklärung zurückgezogen</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>		Ivosidenib	Placebo	Datenschnitt vom 31.01.2019			Anzahl der Studienteilnehmer	124	61	Anzahl der Zensierungen	75	32	Kein dokumentierter Todesfall am oder vor dem Datenschnitt	75	32	Datenschnitt vom 31.05.2020			Anzahl der Studienteilnehmer	126	61	Anzahl der Zensierungen	26	11	In Behandlung	24	9	Einverständniserklärung zurückgezogen	2	2	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	Ivosidenib	Placebo																														
Datenschnitt vom 31.01.2019																																
Anzahl der Studienteilnehmer	124	61																														
Anzahl der Zensierungen	75	32																														
Kein dokumentierter Todesfall am oder vor dem Datenschnitt	75	32																														
Datenschnitt vom 31.05.2020																																
Anzahl der Studienteilnehmer	126	61																														
Anzahl der Zensierungen	26	11																														
In Behandlung	24	9																														
Einverständniserklärung zurückgezogen	2	2																														

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="293 469 1169 512">Datenschnitt vom 21.06.2021</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 512 831 568">Anzahl der Studienteilnehmer</td> <td data-bbox="831 512 1021 568">126</td> <td data-bbox="1021 512 1169 568">61</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 568 831 624">Anzahl der Zensierungen</td> <td data-bbox="831 568 1021 624">24</td> <td data-bbox="1021 568 1169 624">10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 624 831 679">Ende der Studie erreicht</td> <td data-bbox="831 624 1021 679">20</td> <td data-bbox="1021 624 1169 679">7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 679 831 735">Einverständniserklärung zurückgezogen</td> <td data-bbox="831 679 1021 735">2</td> <td data-bbox="1021 679 1169 735">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 735 831 791">Lost to Follow-up</td> <td data-bbox="831 735 1021 791">1</td> <td data-bbox="1021 735 1169 791">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 791 831 847">Andere</td> <td data-bbox="831 791 1021 847">1</td> <td data-bbox="1021 791 1169 847">0</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 847 1169 890">Quelle: Servier Deutschland GmbH 2023a</td> </tr> </tbody> </table>	Datenschnitt vom 21.06.2021			Anzahl der Studienteilnehmer	126	61	Anzahl der Zensierungen	24	10	Ende der Studie erreicht	20	7	Einverständniserklärung zurückgezogen	2	3	Lost to Follow-up	1	0	Andere	1	0	Quelle: Servier Deutschland GmbH 2023a			
Datenschnitt vom 21.06.2021																										
Anzahl der Studienteilnehmer	126	61																								
Anzahl der Zensierungen	24	10																								
Ende der Studie erreicht	20	7																								
Einverständniserklärung zurückgezogen	2	3																								
Lost to Follow-up	1	0																								
Andere	1	0																								
Quelle: Servier Deutschland GmbH 2023a																										
S. 19, Z. 39 – S. 20, Z. 2	<p>7. Auswahl der UE von besonderem Interesse</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Präspezifiziert im Studienprotokoll und im SAP: • QTc-Zeit-Verlängerung ab Grad 2 - Nicht präspezifiziert: • Aszites • Maligne Aszites • Synkope 																									

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20, Z. 42– 43	<p><i>Es findet sich im Dossier keine Rationale, warum die UE von besonderem Interesse durch die nicht präspezifizierten UE ergänzt wurden.“</i></p> <p><i>„Die Auswahl der nicht präspezifizierten UE von besonderem Interesse wird nicht begründet. Daher werden diese in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Synkope handelt es sich entsprechend der MedDRA-Codierung um einen Bestandteil der QTc-Zeit-Verlängerung. Eine Synkope kann als Folge einer bestehenden QTc-Zeit-Verlängerung auftreten, ist für Patienten mit deutlich spürbaren Symptomen verbunden und kann tödlich sein (Morganroth 2001). Damit ist eine Synkope von besonderer Patientenrelevanz.</p> <p>Aszites (maligne Aszites) ist ein typisches Symptom eines fortgeschrittenen Cholangiokarzinoms (DGHO 2021). In der Studie ClarIDHy ist Aszites im Behandlungsarm häufiger aufgetreten als im Placebo-Arm und wurde deshalb speziell überwacht und ausführlich im EPAR dargestellt (EMA 2023a). Allerdings ist zu beachten, dass bei Studieneinschluss bereits durch die Grunderkrankung CCA bedingte</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aszites im Ivosidenib + BSC-Arm bei 27 % lag vs. 21 % bei Patienten im Placebo + BSC-Arm (Agiros Pharmaceuticals, Inc. 2020).</p> <p>Um alle Risiken angemessen zu überwachen und als Vorsichtsmaßnahme wurden die oben genannten für das Cholangiokarzinom klinisch relevanten UE als UE von besonderem Interesse dargestellt.</p>	
S. 34, Z. 6–7	<p>8. Sicherheit: Beobachtungszeiten</p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Angaben zu Beobachtungszeit im Placebo-Arm vor Crossover werden nicht gemacht“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für den Datenschnitt vom 31.05.2020 war die mediane Zeit bis zum Behandlungswechsel bei den n=43 Patienten mit einem Behandlungswechsel auf Ivosidenib 2,43 Monate (siehe Tabelle 3) (Servier Deutschland GmbH 2023a).</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15, Z. 4–9	<p>9. Kosten für die Bestimmung des Vorliegens einer IDH1-R132-Mutation</p> <p>Nutzenbewertung des IQWiG:</p> <p><i>„Für das 1. Jahr veranschlagt der pU 1-malige Kosten in Höhe von 77,91 € für den Test auf die IDH1-R132-Mutation [2] ausgehend von der Ziffer 19453 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab. Es ist möglich, dass dieser Test für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status der IDH1R132-Mutation bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es ist richtig, dass der genannte Test für einen Teil der Patienten bereits zuvor unabhängig vom Einsatz von Ivosidenib erfolgt sein könnte und deshalb zu Behandlungsbeginn nicht wiederholt werden muss. Für diese Patienten betragen die Jahrestherapiekosten (Stand 15.07.2023) 201.892,69 €.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Servier bittet den G-BA um Berücksichtigung.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Abou-Alfa G. K., Macarulla T., Javle M. M., Kelley R. K., Lubner S. J., Adeva J., Cleary J. M., Catenacci D. V., Borad M. J., Bridgewater J., Harris W. P., Murphy A. G., Oh D.-Y., Whisenant J., Lowery M. A., Goyal L., Shroff R. T., El-Khoueiry A. B., Fan B., Wu B., Chamberlain C. X., Jiang L., Gliser C., Pandya S. S., Valle J. W. und Zhu, Andrew X. 2020. *Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. *The Lancet Oncology* 21 (6), S. 796–807.
2. Agios Pharmaceuticals, Inc. 2019. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Previously Treated Subjects with Nonresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma with an IDH1 Mutation* STATISTICAL ANALYSIS PLAN. *Data on File*.
3. Agios Pharmaceuticals, Inc. 2020. *AG120-C-005 A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF AG-120 IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH NONRESECTABLE OR METASTATIC CHOLANGIOCARCINOMA WITH AN IDH1 MUTATION* CLINICAL STUDY REPORT. *Data on File*.
4. Cholangiocarcinoma Foundation 2023. *Patient Perspectives in Cross-Over Arms in Clinical Oncology Trials*. Verfügbar unter: <https://cholangiocarcinoma.org/patient-perspectives-in-cross-over-arms-in-clinical-oncology-trials/>, abgerufen am: 31.10.2023.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2021. *Biliare Karzinome: Karzinome der Gallengänge und Gallenblase*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 24.04.2023.
6. European Medicines Agency (EMA) 2008. *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf, abgerufen am: 26.05.2022.
7. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials: EMA/845963/2018*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-answer-adjustment-cross-over-estimating-effects-oncology-trials_en.pdf, abgerufen am: 05.06.2023.
8. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Draft guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6: Stand: 16.11.2020*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 07.06.2023.
9. European Medicines Agency (EMA) 2023a. *Assessment report - Tibsovo: International non-proprietary name: ivosidenib. Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 13.05.2023.
10. European Medicines Agency (EMA) 2023b. *EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application: Tibsovo (ivosidenib); Sponsor: Les Laboratoires Servier. EMADOC-360526170-1417853*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, abgerufen am: 13.05.2023.

11. Herschbach P., Keller M., Knight L., Brandl T., Huber B., Henrich G. und Marten-Mittag, B. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. *British Journal of Cancer* 91 (3), S. 504–511.
12. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) 2022. *A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF AG-120 IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH NONRESECTABLE OR METASTATIC CHOLANGIOCARCINOMA WITH AN IDH1 MUTATION* CLINICAL STUDY REPORT – SECOND ADDENDUM. *Data on File*.
13. Kendre G., Murugesan K., Brummer T., Segatto O., Saborowski A. und Vogel, Arndt 2023. *Charting co-mutation patterns associated with actionable drivers in intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Journal of hepatology* 78 (Keine Angabe), S. 614–626.
14. Lamarca A., Palmer D. H., Wasan H. S., Ross P. J., Ma Y. T., Arora A., Falk S., Gillmore R., Wadsley J., Patel K., Anthoney A., Maraveyas A., Iveson T., Waters J. S., Hobbs C., Barber S., Ryder W. D., Ramage J., Davies L. M., Bridgewater J. A. und Valle, Juan W. 2021. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial*. *The Lancet Oncology* 22 (5), S. 690–701.
15. Morganroth J. 2001. *Focus on issues in measuring and interpreting changes in the QTc interval duration*. *European Heart Journal Supplements* 3 (Suppl K), S. K105-K111.
16. Servier Deutschland GmbH 2023a. *Datenanalysen der Studie ClarIDHy zur Stellungnahme*. *Data on File*.
17. Servier Deutschland GmbH 2023b. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.
18. Zhu A. X., Macarulla T., Javle M. M., Kelley R. K., Lubner S. J., Adeva J., Cleary J. M., Catenacci D. V. T., Borad M. J., Bridgewater J. A., Harris W. P., Murphy A. G., Oh D.-Y., Whisenant J. R., Lowery M. A., Goyal L., Shroff R. T., El-Khoueiry A. B., Chamberlain C. X., Aguado-Fraile E., Choe S., Wu B., Liu H., Gliser C., Pandya S. S., Valle J. W. und Abou-Alfa, Ghassan K. 2021. *Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial*. *JAMA oncology* 7 (11), S. 1669–1677.

I. Zeit von der Randomisierung bis zum Behandlungswechsel für Patienten des Placebo-Arms

Tabelle 3: Zusammenfassende Statistik der Zeit (in Monaten) vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Behandlungswechsels

	Placebo N=61
Zeit bis zum Behandlungswechsel (Monate)	
n	43
Mittelwert (Standardabweichung)	2,89 (1,529)
Median (erstes Quartil, drittes Quartil)	2,43 (1,74; 3,32)
Minimum, Maximum	0,7; 7,0
Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Behandlungswechsels = (Datum der unverblindeten Ivosidenib Behandlung nach dem Behandlungswechsel – Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375.	
Quelle: Servier Deutschland GmbH 2023a	

5.2 Stellungnahme Taiho Oncology Europe GmbH

Datum	27.10.2023
Stellungnahme zu	Ivosidenib / Tibsovo®
Stellungnahme von	Taiho Oncology Europe GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Taiho Oncology Europe GmbH

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Taiho hat von der Europäischen Kommission für Futibatinib (Lytgobi®) die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement, das nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie fortgeschritten ist, erhalten (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1741.htm) (1, 2).</p> <p>Taiho nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 (1) 5. Kapitels VerFO G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Ivosidenib teil.</p>	
<p>Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivosidenib einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen - dies ist zu begrüßen.</p> <p>Grundsätzlich wäre die Beteiligung von mehreren externen Sachverständigen wünschenswert, um das mögliche Risiko eines Einrichtungs-bezogenen Bias zu minimieren.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Taiho Oncology Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18, Z. 7 S. 49, Z. 1 ff; Tab. 20	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Ergebnisse des primären Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) werden als nicht patientenrelevant eingestuft und daher nur ergänzend im Anhang, Tabelle 20, dargestellt.</p> <p>Die Zulassung von Ivosidenib beruht unter anderem auf den statistisch signifikanten Ergebnissen zum PFS (3, 4). Damit basiert die Nutzenbewertung nicht umfänglich auf der verfügbaren Evidenz.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt PFS ist in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Das PFS stellte den primären Endpunkt der Studie ClarIDHy dar und war operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und erster nachgewiesener Krankheitsprogression (nach RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Das PFS war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-V1.1-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS sind Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell</p>

Stellungnehmer: Taiho Oncology Europe GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie ClarIDHy liegen jedoch keine geeigneten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Entsprechend kann nicht beurteilt werden, inwieweit der in der Studie ClarIDHy mittels bildgebenden Verfahren festgestellte Vorteil im PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Commission (EC). Commission implementing decision of 4.7.2023: granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Lytgobi - futibatinib", a medicinal product for human use. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230704159464/dec_159464_en.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Lytgobi 4 mg Filmtabletten; 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lytgobi-epar-product-information_de.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Tibsovo International non-proprietary name: ivosidenib Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000; 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Servier Deutschland GmbH. Fachinformation Tibsovo® 250 mg Filmtabletten: Stand der Information Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: www.fachinfo.de

5.3 Stellungnahme Prof. Dr. med. V. Heinemann; LMU München

Datum	<< 03. November 2023 >>
Stellungnahme zu	<< Ivosidenib >>
Stellungnahme von	<< <i>Prof. Dr. med. V. Heinemann</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. V. Heinemann, LMU München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seite 43, Zeilen 39-40</p> <p>„Insgesamt 69 (37 %) der Patientinnen und Patienten in der Studie hatten zu Beginn einen ECOG-PS-Status von 0. Die Relevanz dieser Gruppe in der Versorgung ist unklar.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gallenwegs-CA Patienten mit einem ECOG 0 Status werden mit großer Häufigkeit im klinischen Alltag behandelt. Dies trifft in vergleichbarer Weise für die Erstlinientherapie, aber auch für vorbehandelte Patienten zu. Allein die ClarIDHy-Studie, welche ja für Patienten mit ECOG 0-1 geöffnet wurde, belegt diesen Umstand, indem die ECOG 0 Gruppe mit 37% einen substanziellen Anteil erreichte [1].</p> <p>Auch in der FIGHT-202 Studie, welche die Effektivität von Pemigatinib beim vorbehandelten Gallenwegskarzinom mit FGFR-2 Genalteration untersuchte, wurde ein ähnliches Verteilungsmuster beobachtet. In dieser Studie wurden 40% der Patienten im ECOG-Stadium 0, 52% im ECOG-Stadium 1 und 8% im ECOG-Stadium 2 behandelt [2].</p> <p>Die klinische Relevanz des ECOG Stadiums 0 wird damit auch in der Zweitlinientherapie als hoch eingeschätzt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Insgesamt 69 (37 %) der Patientinnen und Patienten in der Studie hatten zu Beginn einen ECOG-PS-Status von 0. Die Relevanz dieser Gruppe in der</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. V. Heinemann, LMU München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgung entspricht der Relevanz, die auch bei einem ECOG-Stadium 1 erwartet wird.“</p>	
<p>S. 44, 2-3</p> <p>„Das PFS wird als nicht patientenrelevant eingestuft und hier ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt handelt.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Einschätzung, dass das PFS nicht patientenrelevant sei, gilt für nebenwirkungsreiche Therapien, die zwar eine Verlängerung des PFS, nicht aber des OS bewirken. Diese Feststellung kann aber keinesfalls verallgemeinert und auf nebenwirkungsarme molekularbiologisch gezielte Behandlungen angewendet werden.</p> <p>Die Behandlung mit Ivosidenib kann grundsätzlich als sehr gut verträglich eingestuft werden. In der ClarIDHy-Studie wurden keine Grad-4 Toxizitäten beobachtet, die Grad 3 Toxizitäten lagen zumeist bei 0-3%. Grad 3 Aszites wurde im Ivosidenib-Arm bei 9% gefunden, lag aber im Placebo-Arm bei 7% und ist somit nicht eindeutig dem Medikament zuzuordnen.</p> <p>Angesichts der sehr nebenwirkungsarmen Behandlung mit Ivosidenib ist das PFS, welches ja eine chemotherapiefreie Zeit darstellt, tatsächlich</p>	<p>Das PFS stellte den primären Endpunkt der Studie ClarIDHy dar und war operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und erster nachgewiesener Krankheitsprogression (nach RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Das PFS war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-V1.1-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS sind Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. V. Heinemann, LMU München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einer sehr hohen Relevanz für die Patienten verbunden. In diesem klinisch wichtigen primären Endpunkt wurde eine Hazard Ratio von 0.37 (p=0.0001) beschrieben.</p> <p>Die klinische Bedeutung des PFS zeigt sich in der ClarIDHy-Studie insbesondere auch darin, dass sich das PFS in einer gleichfalls klinisch relevanten Verbesserung des OS widerspiegelt (Hazard Ratio 0,79). Eine Hazard-Ratio unter 0,80 wird allgemein als klinisch relevant eingestuft.</p> <p>Das Studiendesign sah zugunsten der Patienten die Möglichkeit eines Cross-overs vor. Dies darf nicht gegen die Studie verwendet werden. In der Tat ergibt die nach Cross-over adjustierte RPSFT-Analyse eine Hazard-Ratio von 0,49, welche der im PFS beobachteten Risikominderung (HR 0,37) deutlich näherkommt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Das PFS, welches in der ClarIDHY-Studie als primärer Endpunkt evaluiert wurde, wird im Rahmen der nebenwirkungsarmen, molekular gezielten Behandlung mit Ivosidenib als patientenrelevant eingestuft. Die klinische Relevanz der PFS-Verlängerung durch Ivosidenib wird dadurch bestätigt, dass sie zu einer Verlängerung des OS beiträgt.“</p>	<p>bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie ClarIDHy liegen jedoch keine geeigneten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Entsprechend kann nicht beurteilt werden, inwieweit der in der Studie ClarIDHy mittels bildgebenden Verfahren festgestellte Vorteil im PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater J, Harris WP, Murphy AG, Oh DY, Whisenant J, Lowery MA, Goyal L, Shroff RT, El-Khoueiry AB, Fan B, Wu B, Chamberlain CX, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):796-807.
2. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh DY, Dotan E, Catenacci DV, Van Cutsem E, Ji T, Lihou CF, Zhen H, Féliz L, Vogel A. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):671-684.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Ivosidenib (Tibsovo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Ivosidenib (Tibsovo) von Servier Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Ivosidenib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden ist. Der G-BA weist in seiner zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie, eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Ivosidenib aus. Die adjustierten Vorteile beim Gesamtüberleben wurden dabei vom G-BA nicht herangezogen. Der Hersteller beansprucht für das vorliegende Anwendungsgebiet einen beträchtlichen Zusatznutzen und verzichtet dabei auf eine Angabe zur Wahrscheinlichkeit.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA der relevante Endpunkt progressionsfreies Überleben nicht berücksichtigt wurde. Der Ausschluss dieses Endpunkts widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diesen Studienendpunkt als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Das PFS stellte den primären Endpunkt der Studie ClarIDHy dar und war operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und erster nachgewiesener Krankheitsprogression (nach RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Das PFS war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Generell ist zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-V1.1-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS sind Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie ClarIDHy liegen jedoch keine geeigneten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Entsprechend kann nicht beurteilt werden, inwieweit der in der Studie ClarIDHy mittels bildgebenden Verfahren festgestellte Vorteil im PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme AIO, DGHO, DGVS

Datum	6. November 2023
Stellungnahme zu	Ivosidenib CCA
Stellungnahme von	<i>AIO, DGHO, DGVS</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Ivosidenib (Tibsovo®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des biliären Karzinoms. Ivosidenib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Cholangiokarzinom (CCA) und Nachweis einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ivosidenib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe n</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ivosidenib hat einen Orphan-Drug-Status. Therapeutische Option beim fortgeschrittenen Cholangiokarzinom nach systemischer Vortherapie ist die Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema bei Pat., die für eine intensive Therapie geeignet sind. Bei dieser Therapieoption ist allerdings anzumerken, dass die zugrundeliegende Studie alle Pat. mit Cholangiokarzinomen – 						Subgruppe n	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Keine	-	beträchtlich	-	-	-
Subgruppe n	ZVT	pU		G-BA																	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
Keine	-	beträchtlich	-	-	-																

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unabhängig vom molekulopathologischen Status, und hier speziell ohne Berücksichtigung der Behandlungsergebnisse bei Pat. mit IDH1-Mutation – durchgeführt wurde. Zulässig ist auch ein Vergleich gegenüber Best Supportive Care, insbesondere bei Pat., die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist ClarIDHy, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Ivosidenib bei Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem, rezidivtem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer IDH1-Mutation. • Ivosidenib führte zur statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,37; Unterschied im Median 1,3 Monate) und zur statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Nach mathematischer Korrektur mittels des präspezifizierten Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modells für die hohe Switching-Rate von >70% ergab sich im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eine statistische Signifikanz (HR 0,52; Median 5,2 Monate). • Bei den Analysen zur Lebensqualität führte Ivosidenib gegenüber Placebo zu signifikanten Verbesserungen in den Skalen physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion. • Der G-BA Bericht berücksichtigt das RPSFT-Modell zur Berechnung des Zusatznutzens nicht, das der „Treatment-Policy-Ansatz“ nicht erfüllt sei. Das ist eine nicht belegte Annahme und keine ausreichende Rechtfertigung für die unvollständige Analyse des Berichts. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Ivosidenib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Aufgrund der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und den Verbesserungen im Patient-Reported-Outcome ist Ivosidenib die Therapie der Wahl bei Pat. mit biliärem Karzinom und Nachweis einer IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie.</p>	

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Einleitung</p> <p>Die cholangiozellulären Karzinome werden in den deutschen Leitlinien als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet [1, 2]. Männer sind bei den Karzinomen der Gallengänge etwas häufiger betroffen (1,5-2:1), Frauen erkranken deutlich häufiger an Gallenblasenkarzinomen (4:1). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, d.h. ein höheres Lebensalter ist der Hauptrisikofaktor, um an einem biliären Karzinom zu erkranken.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie beim inoperablen oder metastasierten, biliären Karzinom ist nicht kurativ. Standard der systemischen Erstlinienbehandlung ist die Immunchemotherapie aus Gemcitabin / Cisplatin plus Durvalumab [3]. Bei Pat., die aufgrund des Allgemeinzustands nicht für eine systemische Chemotherapie geeignet sind, wird Best Supportive Care empfohlen.</p> <p>Für die Zweitlinientherapie wird entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie eine molekulare Charakterisierung des Tumors empfohlen. Zugelassene Therapieoptionen sind bei FGFR2-Fusion Pemigatinib oder Futibatinib, bei NTRK-Fusion Larotrectinib oder Entrectinib, bei MSI-high oder dMMR Tumoren Pembrolizumab oder bei IDH1-R132-Mutation Ivosidenib. Weitere molekulare Optionen ergeben sich bei HER2 oder BRAF V600E Veränderungen [1]. Wenn keine molekular stratifizierte Therapie möglich ist, wird eine Chemotherapie nach FOLFOX-Schema [1,4] oder eine Irinotecan-haltige Therapie empfohlen [1].</p> <p>In der Zweitlinientherapie wird eine molekular stratifizierte Therapie bei Pat. mit Nachweis einer BRAF V600 Mutation, mit FGFR2- oder mit NTRK-Alterationen empfohlen. Wenn keine molekular stratifizierte Therapie möglich ist, wird eine Chemotherapie nach FOLFOX-Schema [4] oder eine Fluoropyrimidin-Monotherapie empfohlen.</p> <p>IDH1-Mutationen werden bei etwa 20% der Pat. mit intrahepatischem Cholangiokarzinom nachgewiesen. Ivosidenib ist ein oraler IDH1-Inhibitor. Er bindet selektiv am allosterischen Zentrum</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
des mutierten IDH1 Enzyms und blockiert die enzymatische Aktivität. Daten randomisierter Studien zu Ivosidenib in der Zweitlinientherapie des CCA sind in Tabelle 2 zusammengefasst.							
Tabelle 2: Ivosidenib in der Zweitlinientherapie des Cholangiokarzinoms							
Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
ClarIDHy [5, 6]	Zweitlinie, IDH1mut	Placebo	Ivosidenib	187	0 vs 2,4 ⁶	1,4 vs 2,7 0,37 ⁷ p < 0,0001	7,5 vs 10,3 0,82 p = 0,2367
adjustiert für Crossover, Dossier	Zweitlinie, IDH1mut	Placebo	Ivosidenib	187			5,1 vs 10,3 0,52 p = 0,0002
¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;							
Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Ivosidenib von der EMA im Februar 2023 zugelassen. Die FDA hatte Ivosidenib bereits im August 2021 zugelassen.							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Ivosidenib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Entsprechend dem Orphan-Drug-Status von Ivosidenib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Angemessen ist ein Vergleich gegenüber FOLFOX bei Pat., die für eine intensive Therapie geeignet sind. Sinnvoll ist auch ein Vergleich gegenüber Best Supportive Care.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist ClarIDHy, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie bei Pat. mit inoperablem, fortgeschrittenem/metastasiertem Cholangiokarzinom, Nachweis einer IDH1-R132-Mutation und nach Vorbehandlung mit mindestens einem und maximal 2 Regimen unter Einsatz von Gemcitabin oder 5-Fluorouracil.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Ivosidenib. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.</p> <p>Letzter Datenschnitt für den primären Endpunkt war der 31. Januar 2019, Datenbankschluss war der 21. Juni 2021.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].</p>	Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie ClarIDHy.

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit metastasiertem, biliärem Karzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Ivosidenib statistisch nicht signifikant verlängert.</p> <p>Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass 43 der 61 Pat. im Placebo-Arm bei Progress auf die Behandlung mit Ivosidenib wechselten. Dieser Wechsel war im Therapieprotokoll vorgesehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier das präspezifizierte Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell zur Korrektur für den Effekt des Crossover eingesetzt. Dabei zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,52; Median 5,2 Monate).</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ClarIDHy definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf der ITT-Population, wodurch auch Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, die nach Krankheitsprogression in den Interventionsarm wechselten, einbezogen werden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31. Mai 2020 waren 43 (70,5 %) der Patientinnen und Patienten vom Kontrollarm zu einer Behandlung mit Ivosidenib gewechselt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier eine Analyse zur Adjustierung für den Behandlungswechsel mittels Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) vor. Seitens der Zulassungsbehörde European Medicines Agency</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(EMA) wurden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben unter Verwendung des RPSFT-Modells zwar im European Assessment Report² aufgeführt, jedoch auch auf die fragliche Relevanz eines so ermittelten hypothetischen Behandlungseffektes und auf das Verzerrungspotential der durchgeführten Analyse hingewiesen. Die Analyse wurde seitens der EMA als explorativ eingeordnet und für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Ivosidenib nicht einbezogen. Analysemethoden zur Adjustierung von Effektschätzern für einen Behandlungswechsel sind anfällig für Verzerrungen. Es gibt keine validierte statistische Methode, die mit ausreichender Sicherheit die Bewertung einer Therapie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in Studien mit einem Behandlungswechsel ermöglicht.</p> <p>Das vorliegend verwendete RPSFT-Modell geht von einem „common treatment effect“ aus, wonach die Wirkung der Therapie unabhängig davon ist, zu</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf die Behandlung erfolgt. Diese Annahme ist für die vorliegende Erkrankung des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms nicht plausibel. Es ist davon auszugehen, dass die Eigenschaften der Erkrankung bezogen auf die Wirkung der Therapie zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nicht mehr dieselben sind wie zum Zeitpunkt der Randomisierung in die Studie ClarIDHy. Diese Einschätzung wurde auch von der Fachgesellschaft in der mündlichen Anhörung des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens vorgetragen. Die erforderliche Annahme zur Anwendung des RPSFT-Modell ist somit aus Sicht des G-BA nicht erfüllt.</p> <p>In der Gesamtschau wird die Auswertung des Gesamtüberlebens mit dem RPSFT-Modell in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich eine signifikante Verlängerung (HR 0,37; Median 1,3 Monate).</p>	<p>Das PFS stellte den primären Endpunkt der Studie ClarIDHy dar und war operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und erster nachgewiesener Krankheitsprogression (nach RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Das PFS war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach RECIST-V1.1-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Für die Interpretation der Ergebnisse zum PFS sind Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Aus der Studie ClarIDHy liegen jedoch keine geeigneten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Entsprechend kann nicht beurteilt werden, inwieweit der in der Studie ClarIDHy mittels bildgebenden Verfahren festgestellte Vorteil im PFS mit einem Vorteil bezüglich der Morbidität und/oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden daher in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in ClarIDHy mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 erhoben. Dabei zeigte sich im EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib-Arm in Zyklus 2 Tag 1 gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung in den Skalen physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion.</p> <p>Die Rücklaufquoten im Kontrollarm waren zu den Nachfolzeitpunkten niedrig.</p>	<p>Daten zur patientenberichteten Symptomatik wurden in der Studie ClarIDHy mittels der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquoten liegen jedoch unter 70 %, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse als nicht belastbar anzusehen ist. Die Daten sind daher nicht verwertbar und erlauben keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens.</p> <p>Der von den Patientinnen und Patienten berichtete Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erfasst. Die Rücklaufquoten liegen jedoch auch hier unter 70 %, sodass die Daten als nicht verwertbar angesehen werden und keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens erlauben.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Ivosidenib bei 50,4% der Pat. auf, im Placebo-Arm bei 37,3% [5]. Die Symptome sind im Wesentlichen auf die Grundkrankheit zu beziehen. Die einzigen signifikanten Unterschiede fanden sich bei Hyperkalzämie bzw. Dyspnoe und traten häufiger im Placebo-Arm auf.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 7,3 vs 8,5%.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung ergeben sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Ivosidenib + BSC keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail liegen Vorteile in einzelnen spezifischen UE vor.</p>
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist ausführlich und deskriptiv. Die vom pU durchgeführte Korrektur für Switching mittels des RPSFTM wird aus methodischen Gründen nicht akzeptiert.</p> <p>Die vom G-BA identifizierte, erhöhte Rate von Adverse Events bei Hyperkalzämie und Dyspnoe trat im Placebo- und nicht im Ivosidenib-Arm auf.</p> <p>Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Ivosidenib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durch eine Crossover-/Switching-Rate von >70% beeinflusst. Crossover/Switching war im Protokoll präspezifiziert.</p> <p>Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind diese Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Switching</u></p> <p>Wir halten Switching in dieser Indikation für gerechtfertigt, sogar für geboten. Während der Laufzeit dieser klinischen Studie hatte die FDA Ivosidenib bereits für die Zweitlinientherapie des CCA zugelassen. Es ist Pat. nicht vermittelbar und auch nicht zumutbar, sich in einer randomisierten Studie gegen ein bereits zugelassenes und als wirksam eingestuftes Arzneimittel randomisieren zu lassen und damit quasi den grundsätzlichen Verzicht auf diese Therapieoption zu unterschreiben.</p> <p>Zu diskutieren ist die Methodik. Bei Entblindung einer Studie und Switching in den Verum-Arm wird aus einer randomisierten klinischen Studie ein Hybrid aus einer randomisierten und einer Beobachtungsstudie. Bei hohen Switching-Zahlen ändert sich auch der Inhalt der Fragestellung: Es wird nicht oder nicht nur der Wert eines neuen Arzneimittels oder Therapiekonzeptes, sondern sein Einsatz in einer frühen versus einer späten Krankheitsphase getestet.</p> <p>Zum Umgang mit Daten aus Studien mit Switching bzw. Crossover wurden statistische Verfahren entwickelt, die eine Korrektur der Verzerrungen ermöglichen. Hier zugehören die Rank Preserving Structural Failure Time Models (RPSFTM) und die Methode der Inverse</p>	

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Probability of Censoring Weighted Analysis (IPCW). Auch diese mathematischen Modelle können zu Verzerrungen führen. Sie geben in der Richtung ähnliche, aber nicht identische Ergebnisse, u. a. in Abhängigkeit von der Zahl der Studienpatienten und des Ausmaßes des Crossover [9]. Ein validierter Standard zur statistischen Korrektur für selektives Crossover in unterschiedlichen Studienbedingungen ist bisher nicht etabliert. Empfohlen wird die Anwendung von mehr als einem Test. Signifikante Ergebnisse im Überleben nach mathematischer Korrektur des Crossover geben Hinweise auf einen wahren Unterschied.</p> <p>Der G-BA sieht den „Treatment-Policy-Ansatz“ hier nicht erfüllt, da davon auszugehen sei, dass Pat. im Placebo-Arm – anders als im Ivosidenib-Arm – nicht frei in der Wahl einer nachfolgenden Krebstherapie waren. Dies ist eine Annahme, die nicht belegt ist.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Ivosidenib ist gut verträglich. Die große Mehrzahl der in der Publikation und auch im Dossier aufgeführten Adverse Events ist dem Progress der Grundkrankheit zuzuschreiben.</p> <p>hat ein eigenes Nebenwirkungsprofil. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade sind Störungen des Phosphat-Stoffwechsels. Subjektiv belastend sind die hohen Raten von Diarrhoe, Nageltoxizität, Fatigue, Übelkeit, Geschmacksstörungen und Hand-Fuß-Syndrom. Eine ungewöhnliche Nebenwirkung ist die seröse Netzhautablösung.</p>	

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ivosidenib ist die Therapie der Wahl bei Pat. mit fortgeschrittenem und rezidiviertem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer IDH-R132-Mutation.	

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, August 2023. [032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf \(awmf.org\)](#)
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaeretumoren/@_@guideline/html/index.html
3. Oh, DY, He AR Qin S et al.: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid; 1(8) June 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>
4. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al.: Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 22:609-701, 2021. DOI: 1016/S1470-2045(21)00027-9.
5. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al.: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 21:796-807, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1)
6. Zhu AW, Macarulla T, Javle MM et al.: Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With *IDH1* Mutation. JAMA Oncol 7:1-10, 2021. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.3836](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. Morden JP, Lambert PC, Latimer N et al.: Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. BMC Med Res Methodol 11:4, 2011. DOI: [10.1186/1471-2288-11-4](https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-4)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ivosidenib (D-955)

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. November 2023

von 11:02 Uhr bis 11:53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Ezernieks

Frau Dr. Wodtke

Frau Dr. Klein

Frau Riediger-Röhm

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Bitzer

Angemeldeter Teilnehmender der **LMU München**:

Herr Prof. Dr. Heinemann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Taiho Oncology Europe**:

Herr Harlin

Frau Hipp

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Herr Dr. Reisländer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich zur zweiten Anhörung zu Ivosidenib, jetzt Cholangiokarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fb-Med vom 16. Oktober 2023, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Servier Deutschland, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer Taiho Oncology Europe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft in einer gemeinsamen Stellungnahme. Wir haben eine Einzelstellungnahme von Herrn Professor Dr. Heinemann. Als Verband hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss auch jetzt wieder die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Für Servier müssten anwesend sein Herr Dr. Ezernieks, Frau Dr. Wodtke, Frau Dr. Klein und Frau Riediger-Röhm, für die DGHO Herr Professor Dr. Arnold und Herr Professor Dr. Wörmann, für die DGVS Herr Professor Dr. Bitzer, für die LMU München Herr Professor Dr. Heinemann, für Taiho Oncology Herr Harlin und Frau Hipp, für den BPI Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Reisländer und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für den pU? – Herr Ezernieks, bitte.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Rahmen dieser zweiten Anhörung zur Nutzbewertung des Wirkstoffs Ivosidenib, nun beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom, kurz CCA, Stellung nehmen zu dürfen. Kurz zum Team: Frau Dr. Anke Klein als Leiterin Medical Affairs ist für medizinische Fragen zuständig, Frau Dr. Ursula Wodtke aus Sicht der Zulasserin, und Frau Riediger-Röhm ist für das Dossier federführend zuständig gewesen. Mein Name ist Juris Ezernieks, ich leite die Abteilung Markzugang bei Servier.

In meinen einleitenden Worten möchte ich gerne auf drei Punkte eingehen: Erstens. Die intensiv vorbehandelten Patienten finden sich sehr selten und sind schwerstkrank. Zweitens, die in der Zulassungsstudie gezeigten Vorteile im Gesamtüberleben und drittens die vom G-BA kritisierte Crossover-Korrektur im Gesamtüberleben. Zum ersten: Gallengangkarzinome sind eine sehr seltene Tumorentität, die weniger als drei von 100.000 Menschen in Europa betreffen. Das entspricht weniger als einem Prozent der malignen Tumoren. Die Prognose des CCA ist insgesamt bereits sehr ungünstig. Im vorliegenden Anwendungsgebiet spricht man vom metastasierten Gallengangkarzinom, das nach mindestens einer systemischen Therapie fortgeschritten ist. Es gibt für diese Patienten keine Heilungschancen und die Therapie ist palliativ. Die Überlebensprognose beträgt im Schnitt nur noch wenige Monate und das Ziel einer Therapie ist es somit, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Es gibt bis heute für die IDH-1-mutierten Patienten keinen anerkannten wirksamen Therapiestandard. Der Bedarf für neue Behandlungsoptionen ist nach wie vor sehr hoch.

Zum zweiten Punkt: Ivosidenibs Zulassungsstudie ClarIHDy ist die erste Studie, die bei Patienten mit metastasiertem und fortgeschrittenem CCA mit einer IDH-1-Mutation einen eindeutigen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte. Die Behandlung mit Ivosidenib führt gegenüber Best Supportive Care nach Adjustierung für den Behandlungswechsel zu einer

signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der adjustierten medianen Überlebenszeiten von 10,3 Monaten im Vergleich zu 5,9 Monaten im Placebo + BSC-Arm. Zudem waren im Ivosidenib-Arm nach einem Jahr noch 42 Prozent aller Patienten am Leben, im adjustierten Vergleichsarm waren es lediglich 22 Prozent. Darüber hinaus konnte bei weit über der Hälfte der Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden. Zudem bestätigt die beeindruckende Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,37 die hohe Wirksamkeit der Therapie. Damit stellt Ivosidenib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese Patienten dar. Anders als der G-BA erachten wir die für die Auswertung verwendete Adjustierungsmethodik für die Behandlungswechsler - englisch: Crossover - für höchst relevant.

Damit komme ich zum dritten Punkt: In der ClarIHDy-Studie wurde bewusst ein patientenzentriertes Studiendesign gewählt. Dies ermöglichte, dass Patienten aus dem BSC-Arm bei einem Progress der Erkrankung zu einer Behandlung mit Ivosidenib wechseln konnten. Da all diese Patienten trotz einer wirksamen Behandlung mit Ivosidenib nach Progress zum BSC-Arm der Studie gezählt wurden, ist es selbsterklärend, dass hier eine Verzerrung zu Ungunsten Ivosidenibs erzeugt wird. Über 70 Prozent der Patienten des BSC-Arms nahmen diesen Behandlungswechsel in Anspruch, und deshalb müssen die Ergebnisse des Gesamtüberlebens um die Verzerrung korrigiert werden. Die hierbei verwendete RPSFT-Methode entspricht dabei den wissenschaftlich anerkannten Standards.

Die Entscheidung, den Patienten diese Chance nicht zu verwehren, erfolgte bewusst in Absprache mit Patientenorganisationen. Wir leiten damit die Forderung ab, nach entsprechender Adjustierung das Gesamtüberleben zu berücksichtigen und die statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens anzuerkennen. In der Gesamtschau bringt Ivosidenib als einzige zielgerichtete Therapieoption für diese intensiv vorbehandelten und schwerstkranken Patienten einen Vorteil im Gesamtüberleben bei einem gut tolerier- und kontrollierbaren Sicherheitsprofil. In Summe leiten wir daraus einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Einführung. Die erste Frage knüpft an das Studiendesign und die Möglichkeit eines Crossovers an. Sie haben ausgeführt, dass diese Entscheidung bezogen auf das konkrete Design nach Gesprächen mit Patientenorganisationen und anderen getroffen worden wäre. Im EPAR wird ausgeführt, dass das CHMP im Rahmen eines scientific advice geraten hat, ein aktiv kontrolliertes Design ohne Crossover und mit OS als primärem Endpunkt jedenfalls einmal sorgfältig zu prüfen. Sie führen dazu in Ihrer Stellungnahme aus, dass das OS als primärer Endpunkt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zu einer unverhältnismäßig langen Rekrutierungs- und Studiendauer geführt hätte. Vielleicht können Sie dazu noch zwei, drei ergänzende Ausführungen machen, damit wir das auch im Wortprotokoll stehen haben.

Frau Dr. Wodtke (Servier Deutschland): Der Hauptgrund, PFS als primären Endpunkt zu wählen, lag in der Patientenzentriertheit des Designs. Es wurde überlegt, OS oder PFS zu wählen, und nach Rücksprache mit Patientenorganisationen haben wir uns für das PFS entschieden, um die Möglichkeit zum Crossover zu bieten, was beim OS nicht gegangen wäre. Zusätzlich geht die Rekrutierung schneller, weil beim OS als primärem Endpunkt immer eine größere Patientenpopulation nötig wäre und damit eine längere Rekrutierungszeit verbunden ist. Aber das Hauptargument für uns war, dass durch die Patientenzentrierung des Designs die Möglichkeit bestand, auf eine wirksame Therapie zu wechseln, die von 70 Prozent der Patienten wahrgenommen wurde, was wiederum den Mangel an Therapieoptionen zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wodtke. – Daran anschließend eine zweite Frage an die Kliniker: Wie bewerten Sie den beobachteten Vorteil beim Endpunkt PFS

von medianen 1,3 Monaten aus klinischer Sicht? Was kann man dazu sagen? Wer möchte dazu von den Klinikern eine Einordnung vornehmen? – Herr Professor Heinemann.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Ich glaube, Herr Hecken, es ist unbestritten, dass gerade bei vorbehandelten Patienten mit gastrointestinalen Tumoren die Mediane nicht so relevant sind wie die Hazard Ratios. Ich glaube, das muss man zunächst einmal ganz klar festhalten. Die Hazard Ratio von 0,37 mit einem p-Wert von kleiner 0,0001 ist für uns Kliniker höchst relevant. Dagegen steht sozusagen der Unterschied im Median 2,7 gegen 1,4 Monate sicherlich zurück. Das muss man akzeptieren, aber das ist auch nicht anders erwartet gewesen. Wir betrachten hier also eher den späteren Teil der Überlebenskurve.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben am Anfang auch die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte mich nur melden, weil die Kollegen so zurückhaltend waren. Bei den Stellungnahmeverfahren waren sie viel intensiver dabei. Ich glaube, der Punkt ist, sie machen es richtig, dass der Median nicht sehr groß ist. Die wichtigeren Punkte für uns sind, dass die Remissionsrate deutlich höher ist und dass es auch in Parametern der Patient-Reported Outcomes Vorteile gibt zugunsten des Ivosidenib-Arms. Das ist, glaube ich, der Grund.

Noch einmal zurück zu Ihrer ersten Frage, warum Switching notwendig ist: Crossover ist ja nicht ganz formal. Ich glaube, es ist schwierig, den Patienten das Switching bei solchen erlebten Vorteilen vorzuenthalten. Es gibt sicher methodisch viele Diskussionen, ob das das richtige Modell ist. Bei uns wurde diskutiert, ob es komplett richtig eingesetzt wurde, was vielleicht etwas für eine spätere Diskussion ist. Aber bei solchen End-of-life-Situationen, in denen die Lebenszeit sehr kurz ist, glaube ich, kommen wir nicht drum herum. Wenn wir bei uns in unserem Versorgungskontext solche Studien durchführen wollen, wo die Patienten korrekt über alles aufgeklärt werden müssen, ist es, glaube ich, schwierig, ihnen das vorzuenthalten. Deshalb gibt es diese Begeisterung bei uns, wie Herr Heinemann es ausgedrückt hat. Es ist ein erheblicher Schritt nach vorne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe jetzt Frau Klein vom pharmazeutischen Unternehmer, denn Frau Teupen von der PatV.

Frau Dr. Klein (Servier Deutschland): Ich möchte gerne ergänzen, dass das therapeutische Ziel von Ivosidenib das Erreichen einer stabilen Erkrankung aufgrund des Wirkmechanismus und der Differenzierung der Tumorzellen ist. Die Daten zum ersten Datenschnitt vom PFS in der Krankheitskontrollrate sind sehr relevant für die Patienten, zum Beispiel eine Krankheitskontrollrate von über 50 Prozent. Das heißt, diesen Daten kommt eine große Bedeutung zu, und sie sind auch für die Patienten von großer Relevanz. Bedeutsam ist logischerweise die Konsequenz daraus und das ist das Overall Survival.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Klein. – Ich habe jetzt Frau Teupen, Frau Pitura und Herrn Sievers. Frau Teupen, PatV, bitte.

Frau Teupen: Wir haben keine Daten zur Symptomatik bzw. Lebensqualität aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten ausgewertet. Vielleicht kann der Hersteller dazu etwas sagen, wie die Daten aussehen und wie hoch die Quoten genau waren. Zur Frage des Crossovers oder Switches: Dazu würden wir uns noch einmal mit unseren inländischen Patientenorganisationen austauschen. Wir kennen das Paper nicht. – Das vielleicht als erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – pU?

Frau Dr. Klein (Servier Deutschland): Die Lebensqualitätsdaten wurden in der Studie erhoben. Wir haben sie vollständig dargestellt. Daraus ist zu erkennen, dass zumindest bei den Patienten, die geantwortet haben, die Lebensqualität vollumfänglich erhalten bleibt. Wir

wissen, dass die Rücklaufquoten nicht dem entsprechen, was der G-BA anerkennt, aber aus unserer Sicht bestätigt sich hier dennoch das Gesamtbild, dass Tibsovo im Indikationsgebiet eine gute, verträgliche und effektive Therapie darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Klein. – Frau Teupen, Nachfrage.

Frau Teupen: Nein, das ist, glaube ich, okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Pitura, KBV.

Frau Pitura: Meine Frage betrifft das gleiche Thema und richtet sich an das pharmazeutische Unternehmen. Bei den patientenberichteten Endpunkten zeigte sich die statistisch signifikante Verbesserung bei den Skalen psychische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion. Die Ergebnisse sind wegen dieser geringen Rücklaufquoten nicht in der Nutzenbewertung dargestellt und nicht für die Bewertung berücksichtigt worden. Im Dossier haben Sie festgestellt, dass sich bei den PROs insgesamt kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen zeigt, wie das eben auch in Ihrer Aussage klang. Ich wollte trotzdem noch mal genauer nachfragen. Können Sie bitte sagen, wie hoch die Rücklaufquoten bei den Endpunkten waren, bei denen sich die statistisch signifikanten Unterschiede zeigen? Inwiefern lassen sich hier trotz dieser geringen Rücklaufquoten vielleicht doch Schlüsse aus den Analysen ziehen? Es handelt sich beim metastasierten Cholangiokarzinom um eine besonders aggressive Erkrankung. Insbesondere bei den Patienten, die auf die Standardchemotherapie versagt haben, sind die Überlebenszeiten sehr kurz. Wie hoch waren die Rücklaufquoten bei den Endpunkten, bei denen sich Vorteile zeigten, und welche Schlüsse lassen sich daraus ziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Frau Riediger-Röhm.

Frau Riediger-Röhm (Servier Deutschland): Ich würde Ihre Frage gern hinten anstellen. Solange die Rücklaufquoten herausgesucht werden, machen wir mit der nächsten Frage weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann werden die Daten herausgesucht. Haben Sie eine weitere Frage, Frau Pitura?

Frau Pitura: Ja, ich habe noch eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Pitura: Ich würde gern das pharmazeutische Unternehmen bitten, auszuführen, was der Hintergrund war, warum in der vorliegenden Studie kein aktiver Komparator wie beispielsweise FOLFOX eingesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Klein.

Frau Dr. Klein (Servier Deutschland): Das angesprochene FOLFOX-Regime ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die DGHO Leitlinien definieren die Daten dieses Regimes, also aus der ABC-06-Studie, als nicht übertragbar auf den deutschen Behandlungsalltag. Daher sehen wir BSC als Vergleichsarm als adäquate Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura.

Frau Pitura: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Haben wir jetzt die Zahlen zu Frage 1, oder schieben wir sie noch weiter?

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Wir müssen es noch etwas weiterschieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann ist jetzt Herr Sievers vom GKV-SV an der Reihe.

Herr Sievers: Anknüpfend an Frau Pituras Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie den Komparator ein? Für die Zweitlinientherapie gibt es von der DGHO eine klare Empfehlung,

dass es sich bei FOLFOX um den Standard handelt. Vielleicht von klinischer Seite noch einmal eine Einschätzung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Das ist sicher ein überlegenswerter Punkt. Auf der anderen Seite ist dem zu entgegnen, dass wir für einen möglichen Vergleich mit FOLFOX nicht wissen, wie die Patientengruppe mit der entsprechenden Mutation unter einer FOLFOX-Therapie laufen würde. Wenn wir die Gesamtgruppe aller mit FOLFOX behandelten Patienten anschauen, müssen wir sehen, dass der Wirkungsgrad von FOLFOX doch erheblich geringer als das ist, was man hier sieht, selbst wenn man den Vergleichsarm mit Placebo zugrunde legt. Bei der zitierten ABC-06-Studie ist das mediane Überleben 6,2 Monate. Da sind wir hier im progressionsfreien Überleben sozusagen schon darüber, sodass ich bei diesem etwas holprigen indirekten Vergleich nicht glauben würde, dass wir mit FOLFOX sehr viel Land gewinnen würden. Aber die Frage ist in der Tat berechtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Herr Professor Heinemann.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Ich kann Herrn Arnold nur zustimmen. Wichtig ist aber auch, dass die Firstlinetherapie eine platinbasierte Therapie ist. Das heißt, der Standard wäre heutzutage entsprechend der ABC-02-Studie Gemcitabin plus Cisplatin und im Zusatz heutzutage dann Durvalumab. Das bedeutet, dass Patienten, die eine platinbasierte Therapie nicht tolerieren, erneut mit einer platinbasierten Substanz exponiert werden. Das kann man machen, ist aber im Einzelfall ein Problem. Wenn die Patienten auf Platin resistent oder auf diese Behandlung refraktär sind, dann eine erneute platinbasierte Therapie einzusetzen, ist gleichfalls diskutabel. Insofern erscheint mir zwar die Möglichkeit, FOLFOX gerade nach Gemcitabin einzusetzen, aber nach Gemcitabin plus Cisplatin bin ich der Meinung, dass ich das zumindest im Alltag nicht tun würde. Weitere Alternativen gibt es natürlich, FOLFIRI oder nanoliposomales Irinotecan plus 5-FU. Aber diese Substanzen sind noch weniger zugelassen und allenfalls durch kleine Studien in ihrer Wirksamkeit belegt. Das spiegelt die Orphan-Situation beim Gallenwegkarzinom wider, bei dem wir keine zugelassenen Medikamente haben. In diesem Aspekt muss ich sagen, ist die Wahl des Placebos in diesem Punkt korrekt gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt Herr Professor Bitzer, bitte.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich wollte kurz ergänzen, dass die FOLFOX-Gruppe eine heterogene Gruppe von Patienten darstellt. Es ist zwar eine seltene Erkrankung, aber doch mit sehr unterschiedlichen Krankheitseigenschaften. Wir wissen, dass beim Cholangiokarzinom eine ganze Reihe von Patienten unterschiedliche molekulare Muster aufweisen und für die Patienten mit IDH1-Mutation einen guten Komparator zu finden, ist schwierig. Der direkte Vergleich mit FOLFOX, bei dem wir keine Stratifizierung nach unterschiedlichen molekularen Veränderungen haben, ist ein schwieriger Vergleich, sodass aus meiner Sicht insgesamt – und da kann ich mich meinen Vorrednern anschließen – der Vergleich mit Placebo sinnvoll ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bitzer. – Frau Müller hat eine Nachfrage dazu, dann würde ich wieder zu Herrn Sievers zurückgehen. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ein Großteil ist schon beantwortet worden. Es wurde jetzt mehr herausgearbeitet. Ich habe es so mitgenommen, dass aufgrund der inzwischen primär empfohlenen Kombitherapie mit Platin in der Firstline, FOLFOX, wo es noch am ehesten Daten gibt, nicht mehr eine so hohe Relevanz hat und für die anderen beiden die Datenlage noch geringer ist. Ihre Empfehlungen sind ja auch so. Sie empfehlen, wenn eine molekular stratifizierte Therapie möglich ist – und das ist hier möglich –, eine entsprechende zielgerichtete Therapie. Die anderen haben keine vergleichenden Daten, die empfohlen

werden, was, wenn ich das richtig verstehe, etwas über den Stellenwert von FOLFOX oder FOLFIRI ausdrückt. Ich habe das so verstanden, dass Sie den wirklich nur da sehen, wo man keine zielgerichtete Therapie machen kann. Wenn Sie das vielleicht noch einmal so sagen, weil wir hier eine Mutation haben, und natürlich sagen wir, was machen wir vorher. Die anderen zielgerichteten Therapien werden aufgrund sehr viel dünnerer Datenlage als hier empfohlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann, Herrn Bitzer und Herrn Heinemann. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Um es deutlich zu machen: Der Algorithmus, den wir dazu haben, ist relativ differenziert – einmal etwas verkürzt dargestellt. FOLFOX ist eine der Optionen, die aufgeführt werden. Eine Alternative wären alleine Fluoropyrimidine und ganz wichtig: der Allgemeinzustand der Patienten. Wie Herr Heinemann eben dargestellt hat, würden wir bei Patienten mit dieser Erkrankung, die im Allgemeinzustand reduziert und möglicherweise mit einem Platinpräparat vorbehandelt sind, nicht auf die Idee kommen, noch FOLFOX als Therapieoption einzuschreiben. So ist es aber auch, glaube ich, sehr sorgfältig dargestellt. Wie Sie selbst ausgeführt haben, die primäre Stratifikation im Moment, ob eine molekular gezielte Therapie möglich ist oder nicht, geht für die Patienten deutlich besser einzunehmen und ist regelhaft besser verträglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Bitzer.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich möchte noch kurz aus der Sichtweise der Leitlinie ergänzen, dass wir hier im Algorithmus nach Versagen der Erstlinientherapie eine Berücksichtigung der molekularen Muster für die Planung der Zweitlinie vorschlagen, und da ist FOLFOX im Prinzip eine Möglichkeit für die Patienten, die keine molekulare Stratifizierung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bitzer. – Herr Professor Heinemann.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Entsprechend dem, was Herr Wörmann gerade gesagt hat, ist es für uns Kliniker völlig klar, dass wir in der Zweitlinientherapie heutzutage ganz klar primär nach den molekularen Mustern vorgehen. Das heißt, IDH1-Mutation, FGFR2, HER2-Überexpression oder Amplifikation. Das ist der Weg, wie entschieden wird, und dann gehen wir erst wieder zur Chemotherapie zurück.

Ich will noch einen Satz dazu sagen, Herr Hecken. Ich glaube, das ist das, was momentan nicht so richtig wahrgenommen wird. Die Option, auf eine molekular gezielte Therapie zu gehen, bedeutet für uns, ich sage einmal – in Anführungsstrichen – „chemotherapiefreie Zeit“. Der G-BA hat in seiner Stellungnahme argumentiert, gerade das PFS sei nicht im Bezug zu Symptomen des Patienten zu sehen. Das stimmt auch für die Chemotherapie. Wenn ich es aber einmal von der anderen Seite sehe, dann kann ich auch argumentieren, ein Patient, der eine molekular gezielte Therapie bekommt, die vergleichbar gut verträglich ist wie Ivosidenib – Auch das hat Nebenwirkungen. Aber wenn Sie die drei, vier Nebenwirkungen anschauen, sehen Sie, dass es relativ gut verträglich ist. Da kann man schon sagen, hier besteht ein Bezug zu Symptomen, weil der Patient im Grunde die Nebenwirkungen, die Symptome einer Chemotherapie in dieser Phase nicht hat. Ich glaube, das zu verstehen und zu berücksichtigen, ist hochrelevant und in meinen Augen der Grund dafür, warum eine derart große Zahl der Patienten im Placeboarm direkt nach „Versagen des Placebos“ zu Ivosidenib gewechselt ist. Ich würde, glaube ich, ganz stark in den Vordergrund stellen, dass das PFS mit einer molekular gezielten Therapie anders zu bewerten ist als unter einer Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heinemann. – Jetzt zurück zu Herrn Sievers. Sie hatten das Fragerecht. Ist Ihre Frage beantwortet? Haben Sie weitere Fragen?

Herr Sievers: Bezüglich des Komparators ist es beantwortet. Ich hätte noch eine Frage zur Effektmodifikation an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Sievers: Es gab eine Effektmodifikation für den ECOG-Status 0. Hier zeigte sich ein Vorteil. Beim ECOG-Status 1 lag kein statistisch signifikanter Effekt vor. An die Kliniker gerichtet: Gibt es aus Ihrer Sicht eine medizinische Rationale für diese Effektmodifikation? Wie ist sie einzuschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Bitzer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Entschuldigung, das war noch die Wortmeldung von vorhin, aber vielleicht eine kurze Erklärung: Für mich gibt es dafür keine Erklärung. Ich würde ECOG 0 und ECOG 1 aus klinischer Sicht an dieser Stelle nicht unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Das war im Prinzip meine Wortmeldung, die Herr Bitzer vorweggenommen hat. Ich finde es wahnsinnig schwer, bei Patienten zwischen ECOG-Status 0 und 1 in klinischer Sicht zuverlässig eine Trennlinie einzuziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heinemann.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Man muss hier berücksichtigen, dass die Fallzahlen niedrig sind. Angesichts der vorliegenden Fallzahlen, die mir zur Verfügung stehen, halte ich es für sehr gewagt, hieraus Schlussfolgerungen zu ziehen. Ich würde dringlich davon abraten, sich hier aus dem Fenster zu lehnen und aus so einer sekundären Analyse Resultate herauslesen zu wollen. Das kennen wir aus vielen Interaktionen mit dem G-BA. Das halte ich nicht für sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Sievers?

Herr Sievers: Vielen Dank für die Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hatte ich noch Herrn Ezernieks. Ich nehme an, Sie haben die Zahlen gefunden, die Sie Frau Pitura noch schuldig sind. Frau Klein und Frau Riediger-Röhm haben sich auch gemeldet. Aber zunächst Herr Ezernieks.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Ich übergebe an die Kollegin Riediger-Röhm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte.

Frau Riediger-Röhm (Servier Deutschland): Die Rücklaufquoten habe ich mittlerweile gefunden. Zu Studienbeginn betragen diese im Ivosidenib-Arm über 90 Prozent. Im Placebo-Arm sind wir bei Studienbeginn bei 87 Prozent. Zu Zyklus 2, Tag 1 unterschreiten wir die 70-Prozent-Grenze und sind im Ivosidenib-Arm bei 54 Prozent und im Placebo-Plus-Best Supportive Care-Arm bei 40 Prozent. Danach nehmend die Rücklaufquoten weiterhin ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, okay?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Frau Klein, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Dr. Klein (Servier Deutschland): Ich würde noch auf das andere Thema bezüglich ECOG-Status und den Vergleich ECOG 0 und ECOG 1 zurückkommen. Wir sehen im Overall Survival selbst ohne diese Adjustierung einen numerischen OS-Vorteil. Ich glaube, man muss immer im Hinterkopf behalten, dass 70 Prozent der Patienten im Nachhinein geswitcht sind. Da haben wir den numerischen Vorteil von 6,9 versus 5,4 Monaten. Adjustieren wir diese Daten, sinkt das mediane Overall Survival von 5,4 auf 3,9. Auch die Hazard Ratio ist mit 0,74 wesentlich besser. Ich finde, unterstützt werden diese Daten auf jeden Fall auch vom PFS. Wenn man sich die PFS-Werte in beiden ECOG-Gruppen anschaut, dann sind die durch die Therapie mit Ivosidenib signifikant verbessert. Deshalb finden wir – und das ist auch so –, dass

sich die Zulassung von Ivosidenib ohne Einschränkungen auf alle CCA-Patienten mit einer IDH1-Mutation bezieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Klein. – Jetzt Frau Rieckmann, bitte.

Frau Rieckmann: Da Sie es gerade herausgestellt haben, würden wir gerne kurz unsere Gründe dafür aufführen, warum wir die Ergebnisse aus dem adjustierten Modell, dem Rank Preserving Structure Failure Time Model, für nicht aussagekräftig halten. Ich habe dazu anschließend zwei Nachfragen. Im Wesentlichen gehen wir nicht davon aus, dass in diesem speziellen Kontext einer so schnell voranschreitenden onkologischen Erkrankung die Annahme des Common Treatment Effects plausibel ist. Der Common Treatment Effect geht davon aus, dass die Wirkung der Therapie unabhängig vom Zeitpunkt der Erkrankung ist, und zwar für alle Patienten. Das ist eine Annahme, die empirisch nicht zu belegen ist und uns hier, wie gesagt, auch nicht plausibel erscheint. Die Patientinnen und Patienten weisen alle zum Zeitpunkt des Crossovers eine weitere Krankheitsprogression auf. Sie befinden sich – und das hat auch die DGHO in ihrer Stellungnahme herausgestellt – in einem späteren Krankheitsstadium. Das heißt, dass hier die Wirkung der Therapie für alle Patientinnen und Patienten die gleiche ist wie in einem früheren Stadium, ist nicht zu belegen und hier für uns wenig plausibel.

Darüber hinaus zeigen die Daten, dass die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die überhaupt in die Crossover-Phase eingehen, eine selektierte Stichprobe ist, nämlich diejenigen, die im Vergleich zu denjenigen, die nicht in die Crossover-Phase übergehen, anhand des ECOG-Status einen besseren Funktionsstatus aufweisen. Darüber hinaus möchte ich sagen, dass wir uns mit unserer Einschätzung im Einklang mit der EMA befinden, die die Ergebnisse dieses Modells zwar aufgeführt, aber auch kritisiert und nicht in die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit des Präparats einbezogen hat.

Letztlich möchten wir darauf hinweisen, dass im Ivosidenib-Behandlungsarm 39 Prozent der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten haben, davon der überwiegende Teil, nämlich 30 Prozent, eine Chemotherapie, während nur eine Person im Placebo-Arm nach dem ersten Progress eine andere Folgetherapie bekam. Herr Professor Heinemann hat das, glaube ich, gerade erklärt. Allerdings werden wir aufgrund dieses Designs nie erfahren, wie sich die Prognose dieser Gruppe unter einer anderen Therapie entwickelt hätte. Letztlich war auch die Rate der Patientinnen und Patienten im Crossover-Arm, die eine Folgetherapie bekommen hat, noch mal 15 Prozent niedriger. – Das vielleicht zu unseren Ausführungen.

Ich hätte, wenn ich darf, zwei Fragen an das Unternehmen, zum einen eine statistische zu dem Modell. Uns ist aufgefallen, dass in dem adjustierten Modell der p-Wert hochsignifikant ist. In der ITT-Analyse liegt er bei 0,18. Es ist eigentlich üblicherweise so, dass sich das Signifikanzniveau bei diesem RPSFT-Modell nicht ändert. Darauf weisen auch einige Methodenpapiere hin, unter anderem von der EMA. Die Stärke des Effekts ändert sich, aber nicht das Signifikanzniveau. Können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen?

Des Weiteren haben Sie angeführt, dass das Gesamtüberleben der Crossover-Gruppe dem der Treatment-Gruppe der ursprünglichen nach Crossover ähnelt. Hierzu konnten wir im Dossier keine Abbildung finden, die die Überlebenskurve in der Crossover-Gruppe darstellt, auch keine Analyse, die das Überleben nach Behandlungswechsel aufzeigt. Vielleicht könnten Sie auch dazu noch ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rieckmann. Wer möchte dazu vom pU etwas sagen? – Herr Ezernieks.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Bezüglich der methodischen Diskussion müssen wir leider sagen, haben wir jetzt nicht die Ressourcen da, aber ich denke, das ist sehr intensiv in unserer Stellungnahme dargebracht worden. Insofern haben wir dazu jetzt keine weiteren ergänzenden Punkte, aber ich würde gerne an meine Kollegin Frau Wodtke weitergeben.

Frau Dr. Wodtke (Servier Deutschland): Vielleicht eine Ergänzung: Für Ihre Frage zum RPSFT und zur Signifikanz ist die Erklärung, dass wir so einen extrem hohen Crossover hatten. Wenn der so hoch ist – ich kenne keine Studie, wo er wirklich so hoch war –, dann hat man nicht mehr die nötige Menge Patienten für die Signifikanz. Das verfälscht zu sehr, und umso notwendiger ist es, das herauszurechnen, um das Ungleichgewicht in der Placebo-Gruppe zu korrigieren und den tatsächlichen Überlebensvorteil abschätzen zu können. Das geht nicht anders.

Zur Frage zur Folgetherapie: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, waren es 30 Prozent im Ivosidenib-Arm, die eine Folgetherapie hatten, und nur eine Person im Placeboarm. Auch das zeigt im Endeffekt den Mangel an Therapieoptionen für die Personen, die in der Placebogruppe waren. Es war niemand gezwungen zu Ivosidenib zu wechseln. Man hätte problemlos aus Patienten- oder Arztsicht sagen können, nein, wir nehmen eine andere Therapie, aber es haben sich 70 Prozent dafür entschieden, Ivosidenib zu nehmen. Ich denke, das ist ein deutliches Zeichen, wie die Wirksamkeit eingeschätzt wurde und wie wichtig oder drängend der Bedarf ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Rieckmann, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Rieckmann: Danke schön. Dazu haben wir keine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Ich sehe Herrn Professor Heinemann.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Frau Rieckmann, Sie haben quasi negativ bewertet, dass im Kontrollarm weniger Patienten eine zweite Therapie bekamen als im experimentellen Arm, 39 gegen 25 Prozent. Man kann es aber auch anders herum sehen. Man kann sagen, das ist genau das, was für den experimentellen Arm spricht, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Tumorprogression nicht intensiv chemotherapiert, sondern im Grunde in der Lage waren, nach einer molekularen, relativ gut verträglichen Therapie noch einmal in eine Chemotherapiephase zu gehen. Das würde ich, ehrlich gesagt, genau anders bewerten als Sie und sagen, das ist für mich fast das wichtigste Argument für den Einsatz dieser Window-Therapie mit einem molekularen Medikament, dass man danach noch einmal chemotherapiefähige Patienten hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heinemann. – Frau Rieckmann, möchten Sie das kommentieren?

Frau Rieckmann: Ja, vielleicht, dass wir das aus methodischer Sicht im Sinne eines fairen Vergleichs sehen. Wir sehen schon, dass hier die Treatment Policy damit nicht erfüllt ist. Aber ich denke, das wird noch in der Gesamtschau bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rieckmann. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns früher schon intensiver damit beschäftigt und auch mit dem, was Sie jetzt sagen, mit Treatment Policy. Es ist grundsätzlich ein Problem in der Onkologie, dass nach mehreren Monaten Verlauf die Krankheit nicht mehr dieselbe ist wie zu Beginn der Randomisierung. Das heißt, wir kommen aus diesem Dilemma in der Onkologie nicht heraus, dass sich der Status grundsätzlich etwas verändert hat. Das haben wir schon mit Ihnen diskutiert. Es gab die Diskussion, ob man andere Modelle wie dieses Two-Stage-Modell oder so etwas einsetzt, um dem näher zu kommen. Wir haben uns ein wenig biometrische Nachhilfe geholt, und da war schon die Meinung, dass dieses Modell grundsätzlich geeignet ist, wenn man akzeptiert, dass es nicht komplett dieselbe Erkrankung ist, wobei bei uns die Rückmeldung kam, dass man sich gewundert hat, dass die Konfidenzintervalle in dem Modell kleiner wurden, obwohl sie sich methodisch eigentlich nicht verändern dürften. Es gab methodische Fragen, ob das in allen Punkten so eingesetzt wurde, wie wir das sonst üblicherweise gesehen haben. Trotzdem: Aus dem Dilemma kommen wir, glaube ich, nicht heraus. Wenn man eine Bestätigung des Effektes irgendwie

mathematisch herausholen will, dann muss man, glaube ich, ein Modell annehmen, was diese Unschärfe hineinnimmt, dass sich die Krankheit zum Zeitpunkt des möglichen Switchings oder des Crossovers geändert haben wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Klein vom pU.

Frau Dr. Klein (Servier Deutschland): Wir sollten aber zusätzlich zu dem Modell die wenigen Evidenzdaten anführen, die wir haben. Nehmen wir einmal die ABC-06-Studie, die vorhin erwähnt wurde. Da ist im Vergleichsarm ein medianes Overall Survival von 5,3 Monaten, was sich sehr gut mit dem deckt, was wir nach der RPSFT-Methode adjustiert ausgerechnet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Klein. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage zu dem Modell, das hatte ich in den Chat geschrieben. Ich hoffe, Sie sehen es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe es.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage zu dem, was eben mit den Folgetherapien diskutiert wurde. Die Fb-Med hat als eine Unsicherheit gewertet, dass hier unterschiedliche Anteile an Folgetherapien vorliegen, und Sie sagen, das ist ein Therapieeffekt, Professor Heinemann, wenn ich es richtig verstanden habe, also etwas, was durch die Therapie beeinflusst wird und insofern ein Problem ist, wenn man das heranzieht, um eine Ausgewogenheit, eine Balanciertheit der Charakteristika zu beschreiben. Sehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Heinemann, Sie waren direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Ich würde es nicht als Problem, sondern als Erfolg der Therapie bezeichnen. Ich habe die Zahlen gerade nachgeschaut. Ich hatte mir gemerkt, Chemotherapie tatsächlich 31 Prozent im experimentellen versus 18 Prozent im Placeboarm. Frau Rieckmann hat darauf hingewiesen, ein Patient, der progredient ist, ist in einer anderen Erkrankung quasi der letztendlich nicht therapierte Patient. Man kann hier festhalten, dass diese molekulare gezielte Therapie den Patienten letztendlich nicht so krank macht, dass er nicht noch fähig wäre, wieder eine intensivere Chemotherapie auf sich zu nehmen. Denken Sie, dass alles, was wir eben diskutiert haben, Kombinationschemotherapie war. Das war FOLFOX oder FOLFIRI oder wie immer Sie das nennen wollen, das Napoli-Regime. Das sind intensive Kombinationschemotherapien, die man relativ gut im Allgemeinzustand noch ertragen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heinemann. Ich glaube, das war erschöpfend, Frau Müller, oder haben Sie noch Nachfragen?

Frau Dr. Müller: Ja, genau. Es ist sozusagen eine Auswirkung der Therapie. Die kann man nicht herausnehmen, aber der Ivosidenib-Therapie, die man praktisch hiermit verwurstet in eine Unsicherheit. Bei der Frage, ob die vergleichbar sind, wird der besonders große Benefit, sagen wir einmal, etwas überspitzt. Je größer der Benefit einer Therapie, desto schwieriger ist es, von einer Vergleichbarkeit auszugehen, wenn man so von hinten herangeht. Ich sage es einmal etwas überspitzt. Wenn es nichts bringen würde, wäre das mit den Folgetherapien wunderschön vergleichbar, nämlich gleich wenig. – Gut, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war die Conclusio von Herrn Heinemann, die die Fb-Med etwas anders gesehen hat. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Nach den Ausführungen zur Folgetherapie muss ich jetzt doch noch eine Frage zur Geeignetheit von Placebo in der Studie stellen, weil wir da eigentlich eine Linie vorher sind. Ich bin jetzt ein wenig verwirrt, dass im Interventionsarm auch sehr viele Folgetherapien durchgeführt wurden, aber in der Linie vorher Placebo zum Vergleich geeignet war. Ich würde

explizit nachfragen wollen, ob in dieser Therapielinie zu der Situation BSC tatsächlich quasi Placebo bzw. BSC dann der geeignete Vergleich wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Arnold hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Die weiteren Folgetherapien sind – Ich gehe auf das Argument der Kollegin mit der Platin-auf-Platin-Therapie, die uns immer ein wenig weh tut, insofern ein oder insofern machbar gewesen, weil zwischen dem Ende der ersten Linie und dem Beginn der weiteren Therapielinie, sei es nach Placebo oder nach Ivosidenib, einfach der Zeitfaktor eine Rolle gespielt hat. Die Zeit, die bis zur Wiederaufnahme einer Platintherapie dabei ist, ist relevant. Das heißt, nach Versagen einer Erstlinientherapie wäre wahrscheinlich in der Tat keine platinhaltige Therapie unmittelbar im Anschluss möglich gewesen, aber dann nach weiteren Intervallen, die in etwa dem progressionsfreien Überleben aus beiden Therapiearmen entsprechen, erscheint so etwas für Patienten in beibehaltenem guten oder vielleicht verbessertem Allgemeinzustand vorstellbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. – Frau Groß, zufrieden?

Frau Groß: Es ist zumindest eine Erklärung. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, Herr Bitzer hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich wollte kurz ergänzend auf den Evidenzgrad der Folgetherapien eingehen. Wenn man sich die anschaut, ist eigentlich die einzige Phase-III-Studie nach Versagen der Erstlinientherapie zu FOLFOX gegenüber Placebo. Alle anderen weiter empfohlenen Therapien sind mit geringerem Evidenzgrad und auch in einer sehr heterogenen Gruppe von Patienten eingesetzt worden, sodass es wirklich schwer fällt, aus den Folgetherapien eine andere Vergleichstherapie als die hier als Komparator gewählte Therapie zu wählen. Ich würde aus klinischer Sicht sagen, dass die Placebothherapie wirklich der richtige Komparator war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß. Wir müssen es zur Kenntnis nehmen.

Frau Groß: Ja, so ist es. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Ich stelle mir vor, wir hätten keine Orphanbewertung und eine zVT bestimmt und hätten BSC hineingeschrieben. Aber das sind Gedanken, die sich nicht stellen. Gibt es weitere Fragen? – Keine. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann kurz antworten: Wenn Sie geschrieben hätten, „Therapie nach Wahl des Arztes“, dann hätten Sie uns auch zerrissen, wenn wir es in den Kontrollarm der Studie geschrieben hätten; auch nicht ohne Berechtigung, weil es einfach schwierig wäre. Wenn wir dann fünf oder sechs Vergleichstherapien hätten, wie wir es diskutiert haben, FOLFOX, Best Supportive Care, Fluoropyrimidin allein, Irinotecan, dann hätten wir, glaube ich, eine schlechtere Aussage über die Substanz als jetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gibt gewisse Sinnfragen, die sich ab und zu stellen. – Danke schön. Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Herr Ezernieks, Sie machen das wieder, vermute ich.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Ja, das mache ich gern. Vielen Dank auf jeden Fall für die interessante, durchaus spannende Diskussion und die Anmerkungen, die Sie gemacht haben. Was uns wichtig ist, hier absolut zu betonen: Im vorliegenden Anwendungsgebiet sprechen wir von sterbenskranken Patienten, für die es keine Heilung gibt. Ein vergleichbarer therapeutischer Nutzen, wie ihn Ivosidenib erbringt, konnte bislang nicht für die Patienten mit IDH1-mutiertem, fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA erzielt werden. Deshalb ist

Ivosidenib von der EMA positiv bewertet worden. Wie Sie, Herr Hecken, gerade ausführten, befinden wir uns hier im Orphanbereich. Die Studie insgesamt war ohne Crossover nicht durchführbar. Wie schon gesagt 70 Prozent der Patienten haben den Behandlungswechsel in Anspruch genommen, und die Adjustierung anhand robuster Methoden war notwendig.

Abschließend möchte ich sagen, dass Ivosidenib als einzige zielgerichtete Therapie für diese sehr intensiv vorbehandelten und schwerstkranken Patienten einen Vorteil im Gesamtüberleben bei einem gut tolerierten und kontrollierbaren Sicherheitsprofil bietet und unseres Erachtens in der Gesamtschau damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ivosidenib vorliegt. Wir danken für die konstruktive und interessante Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns zur Verfügung gestanden haben, um die Fragen zu beantworten. Danke an alle Fragesteller, an alle, die an der Anhörung aktiv teilgenommen haben, selbstverständlich auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das diskutieren, was heute besprochen worden ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und unterbreche die Sitzung für sieben Minuten. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:53 Uhr