



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

Vom 18. Januar 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	17
4.	Verfahrensablauf .....	17
5.	Beschluss .....	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	31
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>32</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	32
2.	Bewertungsentscheidung .....	32
2.1	Nutzenbewertung .....	32
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>34</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH .....	42

5.2	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. ....	106
5.3	Stellungnahme Otsuka Pharma GmbH .....	116
5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	121
5.5	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	126
5.6	Stellungnahme Astellas Pharma GmbH .....	135
5.7	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Charité Universitätsmedizin Berlin .....	140
D.	Anlagen .....	158
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	158

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

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

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

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

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

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

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

Tibsovo in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivosidenib wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

#### **Begründung:**

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

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

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

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

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

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

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

#### **Mortalität**

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

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

## Morbidität

### *Ereignisfreies Überleben (EFS)*

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

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

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

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

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

### *Transfusionsunabhängigkeit*

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

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

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

Unsicherheiten verbleiben zudem bei der Validität des Endpunktes.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers lagen keine Informationen vor, nach welchen Kriterien die Gabe von Transfusionen in der Studie erfolgt ist. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine Informationen diesbezüglich durch den pharmazeutischen Unternehmer dargelegt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Fazit zur Morbidität*

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

### Lebensqualität

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

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

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

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

### Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

### *Spezifische UE*

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

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

### *Fazit zu Nebenwirkungen*

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

### Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

### Aussagekraft der Nachweise

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

Das Verzerrungspotential wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.

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

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

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

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tibsovo (Wirkstoff: Ivosidenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. November 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivosidenib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Differenzierungssyndrom.

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

## **2.4 Therapiekosten**

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

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

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

### Behandlungsdauer:

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

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

### Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivosidenib	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	365,0	730,0 x 250 mg
Azacitidin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 150 mg	91,0	91,0 x 150 mg

### Kosten:

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

### Kosten der Arzneimittel:

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

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

Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfssteuer in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfssteuer. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP

und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

### Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

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

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

### Ausnahme von der Benennung

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

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen 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 neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind

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

Referenzen:

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

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

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 27. November 2023 statt.

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

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

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

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

## Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

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

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 18. Januar 2024 (BAnz AT 21.02.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ivosidenib wie folgt ergänzt:**

## **Ivosidenib**

Beschluss vom: 18. Januar 2024

In Kraft getreten am: 18. Januar 2024

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Mai 2023):**

Tibsovo in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind.

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

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Ivosidenib:**

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Vorteil im Endpunkt Obstipation.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Vorteil in der Verschlechterung der emotionalen Funktion.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail überwiegend Vorteile in einzelnen spezifischen UE.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

### Studie AGILE

- RCT, Phase III, doppelblind (frühzeitige Entblindung am 30.07.2021)
- Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin
- Datenschnitte:
  - 30.06.2022 (Mortalität, Nebenwirkungen)
  - 18.03.2021 (Morbidität, Lebensqualität)

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 16. Oktober 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 20. Dezember 2023 sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		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>	Effektschätzer (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	73	29,3 [13,2; NE] 37 (50,7)	75	7,9 [4,11; 11,3] 58 (77,3)	0,42 [0,27; 0,65] < 0,0001 AD = + 21,4 Monate

## Morbidität

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		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>	Effektschätzer (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>EFS (ergänzend dargestellt)<sup>b</sup></b>					
	72	0,03 [0,03; 11,01] 46 (63,9)	74	0,03 [NE; NE] 62 (83,8)	0,33 [0,16; 0,69] 0,0023
<b>Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen<sup>c</sup> (ergänzend dargestellt)</b>					
	73	34 (75,6)	75	16 (64,0)	RR: 1,18 [0,84; 1,65] 0,31 <sup>d</sup>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)<sup>e,f</sup> - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>					
Fatigue	72	1,1 [0,7; 2,1] 42 (58,3)	74	1,0 [0,7; 1,4] 46 (62,2)	0,81 [0,51; 1,26] 0,34
Schmerz	72	2,3 [1,6; 10,1] 37 (51,4)	74	1,9 [1,2; 4,3] 34 (45,9)	0,91 [0,56; 1,47] 0,69
Übelkeit und Erbrechen	72	1,5 [1,0; 16,7] 37 (51,4)	74	1,5 [1,0; 13,4] 33 (44,6)	1,04 [0,64; 1,70] 0,88

Dyspnoe	72	21,5 [1,1; n.a.] 30 (41,7)	74	2,2 [1,5; 5,6] 32 (43,2)	0,91 [0,54; 1,54] 0,72
Schlaflosigkeit	72	1,5 [1,0; 3,7] 42 (58,3)	74	4,0 [1,6; 6,2] 33 (44,6)	1,37 [0,85; 2,22] 0,20
Appetitverlust	72	1,9 [1,0; n.a.] 36 (50,0)	74	1,4 [1,0; 2,1] 39 (52,7)	0,75 [0,46; 1,22] 0,24
Obstipation	72	7,0 [1,6; 19,3] 32 (44,4)	74	1,4 [0,6; 3,8] 37 (50,0)	0,53 [0,31; 0,89] 0,016 AD = +5,6 Monate
Diarrhö	72	20,4 [7,7; n.a.] 23 (31,9)	74	6,2 [3,8; n.a.] 25 (33,8)	0,69 [0,38; 1,25] 0,22
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>g</sup> - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>					
	72	n.a. [1,9; n.a.] 26 (36,1)	74	1,7 [1,1; 8,4] 35 (47,3)	0,60 [0,35; 1,02] 0,06

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		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>	Effektschätzer (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)<sup>hi</sup> - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung</b>					
Körperliche Funktion	72	1,0 [0,6; 1,9] 45 (62,5)	74	1,4 [1,0; 2,2] 44 (59,5)	1,13 [0,72; 1,77] 0,60
Rollenfunktion	72	1,1 [1,0; 1,6] 43 (59,7)	74	1,4 [1,1; 2,0] 43 (58,1)	1,05 [0,67; 1,63] 0,84
Emotionale Funktion	72	9,9 [1,4; 15,7] 33 (45,8)	74	1,4 [1,0; 3,7] 42 (56,8)	0,58 [0,35; 0,96] 0,03 AD = +7,5 Monate
Kognitive Funktion	72	1,4 [0,7; 7,0] 40 (55,6)	74	1,4 [1,0; 1,9] 43 (58,1)	0,84 [0,53; 1,34] 0,47
Soziale Funktion	72	1,0 [0,6; 1,5] 44 (61,1)	74	1,2 [0,7; 1,4] 44 (59,5)	1,11 [0,71; 1,73] 0,65
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	72	1,3 [0,9; 2,1] 42 (58,3)	74	1,5 [1,0; 7,5] 36 (48,6)	1,11 [0,69; 1,78] 0,66

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>j</sup> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer (HR) [95 %-KI] p-Wert <sup>k,l</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	72	0,1 [0,0; 0,1] 71 (98,6)	74	0,1 [0,0; 0,1] 74 (100)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	72	1,6 [0,7; 3,2] 51 (70,8)	74	1,4 [1,0; 1,7] 62 (83,8)	0,72 [0,48; 1,06] 0,095
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	72	0,5 [0,4; 0,7] 66 (91,7)	74	0,5 [0,3; 0,8] 71 (95,9)	0,81 [0,56; 1,17] 0,26
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	72	NE [19,2; NE] 26 (36,1)	74	NE [10,8; NE] 21 (28,4)	0,90 [0,48; 1,67] 0,73
<b>SUE mit Inzidenz ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) [PT nur mit statistisch signifikantem Unterschied]</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	72	19,7 [7,1; NE] 30 (41,7)	74	2,7 [1,5; 8,8] 42 (56,8)	0,54 [0,33; 0,87] 0,01
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	72	NE [NE; NE] 21 (29,2)	74	NE [5,8; NE] 22 (29,7)	0,71 [0,38; 1,33] 0,29
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	72	NE [NE; NE] 9 (12,5)	74	NE [NE; NE] 2 (2,7)	3,02 [0,61; 14,82] 0,15
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	72	NE [NE; NE] 8 (11,1)	74	NE [NE; NE] 8 (10,8)	0,91 [0,33; 2,53] 0,85
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	72	NE [NE; NE] 7 (9,7)	74	NE [NE; NE] 3 (4,1)	1,85 [0,47; 7,28] 0,37
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	72	NE [NE; NE] 7 (9,7)	74	NE [NE; NE] 9 (12,2)	0,67 [0,23; 1,97] 0,47
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	72	NE [32,0; NE] 5 (6,9)	74	NE [NE; NE] 8 (10,8)	0,40 [0,12; 1,34] 0,13
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	72	NE [NE; NE] 4 (5,6)	74	NE [NE; NE] 2 (2,7)	1,08 [0,18; 6,68] 0,93
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm) nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) [PT nur mit statistisch signifikantem Unterschied]</b>					

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>j</sup> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	72	1,7 [0,8; 2,8] 51 (70,8)	74	1,5 [1,0; 2,4] 49 (66,2)	0,84 [0,55; 1,28] 0,42
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	72	7,1 [1,8; NE] 37 (51,4)	74	2,3 [1,3; 4,4] 47 (63,5)	0,69 [0,45; 1,08] 0,10
Untersuchungen (SOC)	72	27,2 [18,3; NE] 25 (34,7)	74	NE [8,3; NE] 19 (25,7)	0,93 [0,50; 1,74] 0,83
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	72	NE [32,0; NE] 9 (12,5)	74	NE [NE; NE] 15 (20,3)	0,50 [0,21; 1,19] 0,11
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	72	NE [NE; NE] 9 (12,5)	74	NE [4,5; NE] 25 (33,8)	0,32 [0,15; 0,68] 0,0020
Appetit vermindert (PT)	72	NE [NE; NE] 1 (1,4)	74	NE [NE; NE] 6 (8,1)	0,13 [0,02; 1,08] 0,026
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	72	NE [NE; NE] 8 (11,1)	74	NE [NE; NE] 6 (8,1)	1,01 [0,34; 2,96] 0,99
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	72	NE [NE; NE] 8 (11,1)	74	NE [NE; NE] 14 (18,9)	0,39 [0,15; 1,03] 0,051
Herzerkrankungen (SOC)	72	NE [NE; NE] 6 (8,3)	74	NE [NE; NE] 6 (8,1)	0,72 [0,22; 2,41] 0,60
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	72	NE [NE; NE] 6 (8,3)	74	NE [NE; NE] 13 (17,6)	0,44 [0,16; 1,19] 0,097
Asthenie (PT)	72	NE [NE; NE] 0	74	NE [NE; NE] 6 (8,1)	0,00 [0,00; NE] 0,0094
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	72	NE [NE; NE] 6 (8,3)	74	NE [NE; NE] 4 (5,4)	0,76 [0,18; 3,10] 0,70
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	72	NE [NE; NE] 4 (5,6)	74	NE [18,7; NE] 3 (4,1)	0,82 [0,17; 3,94] 0,80
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	72	NE [NE; NE] 4 (5,6)	74	NE [NE; NE] 3 (4,1)	1,24 [0,27; 5,65] 0,78
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	72	NE [NE; NE] 4 (5,6)	74	NE [NE; NE] 5 (6,8)	0,46 [0,11; 1,98] 0,29

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>j</sup> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer (HR) [95 %-KI] p-Wert <sup>k,l</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gefäßerkrankungen (SOC)	72	NE [NE; NE] 5 (6,9)	74	NE [NE; NE] 8 (10,8)	0,35 [0,09; 1,33] 0,11
Hypotonie (PT)	72	NE [NE; NE] 0	74	NE [NE; NE] 4 (5,4)	0,00 [0,00; NE] 0,042
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	72	NE [NE; NE] 2 (2,8)	74	NE [NE; NE] 4 (5,4)	0,21 [0,02; 1,87] 0,12
<b>UE mit Inzidenz ≥ 10 % und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)</b>					
Obstipation (PT)	72	NE [14,0; NE] 24 (33,3)	74	2,3 [1,1; 13,4] 39 (52,7)	0,38 [0,22; 0,66] 0,0004
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	72	1,8 [0,9; 4,9] 53 (73,6)	74	1,1 [0,7; 1,5] 59 (79,7)	0,68 [0,46; 0,99] 0,045
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	72	1,8 [0,8; 7,4] 48 (66,7)	74	0,9 [0,5; 1,1] 60 (81,1)	0,63 [0,42; 0,94] 0,02
Asthenie (PT)	72	NE [28,7; NE] 12 (16,7)	74	9,8 [4,9; NE] 25 (33,8)	0,35 [0,17; 0,73] 0,0034
Ödem peripher (PT)	72	NE [NE; NE] 9 (12,5)	74	NE [8,6; NE] 17 (23,0)	0,36 [0,15; 0,84] 0,015
Elektrokardiogramm QT-verlängert (PT)	72	NE [27,2; NE] 16 (22,2)	74	NE [NE; NE] 5 (6,8)	2,87 [1,04; 7,94] 0,034
Gewichtsverlust (PT)	72	NE [NE.; NE] 4 (5,6)	74	NE [NE; NE] 12 (16,2)	0,26 [0,08; 0,81] 0,013
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	72	12,6 [1,5; 32,2] 37 (51,4)	74	1,2 [0,7; 1,9] 51 (68,9)	0,54 [0,34; 0,85] 0,0070
Appetit vermindert (PT)	72	NE [32,2; NE] 13 (18,1)	74	NE [8,8; NE] 21 (28,4)	0,44 [0,21; 0,93] 0,028
Hypokaliämie (PT)	72	NE [NE; NE] 11 (15,3)	74	NE [5,6; NE] 21 (28,4)	0,47 [0,22; 0,98] 0,039
Husten (PT)	72	NE [NE; NE] 6 (8,3)	74	NE [10,8; NE] 13 (17,6)	0,31 [0,11; 0,85] 0,017
Hämatome (PT)	72	NE [NE; NE] 10 (13,9)	74	NE [NE; NE] 1 (1,4)	8,49 [1,08; 66,62] 0,015

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>j</sup> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer (HR) [95 %-KI] p-Wert <sup>k,l</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	72	NE [NE; NE] 12 (16,7)	74	NE [5,3; NE] 20 (27,0)	0,47 [0,23; 0,98] 0,039

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

<sup>b</sup> primärer Endpunkt der Studie AGILE

<sup>c</sup> Transfusionsfreiheit nach Baseline ist definiert als ein Zeitraum von mindestens 24 Wochen ohne Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusion nach Beginn der Studienbehandlung und am oder vor dem Ende der Studienbehandlung + 28 Tage oder dem Fortschreiten der Krankheit, einem bestätigten Rückfall, dem Tod oder dem Stichtag, je nachdem was früher eintritt.

<sup>d</sup> eigene Berechnung der Fachberatung Medizin

<sup>e</sup> Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte

<sup>f</sup> Nach Behandlungsende wurden die Probandinnen und Probanden noch 4 Wochen nachbeobachtet. Personen ohne Verschlechterung des PRO werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert. Personen ohne PRO-Messung zu Studienbeginn werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Personen ohne PRO-Messung nach der Baseline werden zum Zeitpunkt der Baseline zensiert.

<sup>g</sup> Verschlechterung  $\geq 15$  Punkte

<sup>h</sup> Verschlechterung  $\geq 10$  Punkte

<sup>i</sup> Nach Behandlungsende wurden die Probandinnen und Probanden noch 4 Wochen nachbeobachtet. Personen ohne Verschlechterung des PRO werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert. Personen ohne PRO-Messung zu Studienbeginn werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Personen ohne PRO-Messung nach der Baseline werden zum Zeitpunkt der Baseline zensiert.

<sup>j</sup> Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-log-Transformation analysiert.

<sup>k</sup> Alle Ereignisse nach Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.

<sup>l</sup> HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); 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. a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; NE = nicht schätzbar; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SOC = MedDRA-Systemorganklasse; vs. = versus

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

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

Ca. 45 - 125 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: 8. Januar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivosidenib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Differenzierungssyndrom.

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivosidenib	211 017,69 €
Azacitidin	45 434,48 €
Gesamt	256 452,17 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Azacidin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	7	91	9 100€

**5. Benennung von Arzneimittel 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 neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind

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

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 06.03.2024 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind, 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](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 20. Dezember 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132-Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)

Steckbrief	Fristen
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Wirkstoff:</b> Ivosidenib</li><li>• <b>Handelsname:</b> Tibsovo</li><li>• <b>Therapeutisches Gebiet:</b> Leukämie, myeloische, akute (onkologische Erkrankungen)</li><li>• <b>Pharmazeutischer Unternehmer:</b> Servier Deutschland GmbH</li><li>• <b>Orphan Drug:</b> ja</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Beginn des Verfahrens:</b> 15.07.2023</li><li>• <b>Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:</b> 16.10.2023</li><li>• <b>Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:</b> 06.11.2023</li><li>• <b>Beschlussfassung:</b> Mitte Januar 2024</li><li>• <b>Verfahrensstatus:</b> Stellungnahmeverfahren eröffnet</li></ul>

### 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-954)

### **Modul 1**

(PDF 668,26 kB)

### **Modul 2**

(PDF 446,36 kB)

### **Modul 3A**

(PDF 1,22 MB)

### **Modul 3B**

(PDF 1,05 MB)

### **Modul 4A**

(PDF 6,21 MB)

### **Modul 4A Anhang 4-G**

(PDF 4,50 MB)

### **Modul 4A Anhang 4-H**

(PDF 4,38 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 1,17 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 371,95 kB)

### **Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 139,70 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 und Endnotes:

### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer**

## 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 Ärzteschaften 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](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivosidenib - 2023-07-15-D-954*). 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.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wie-

**schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

dergegeben 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](mailto: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 10:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Servier Deutschland GmbH	06.11.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	01.11.2023
Otsuka Pharma GmbH	02.11.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.11.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	03.11.2023
Astellas Pharma GmbH	06.11.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Charité Universitätsmedizin Berlin	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						
Fr. Dr. Klein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Weidl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Wodtke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Ezernieks	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Hr. Dr. Reisländer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Otsuka Pharma GmbH						
Hr. Dr. Wernitz	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Kinder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Klee	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Astellas Pharma GmbH						
Fr. Yah	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Zimmermann	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Charité Universitätsmedizin Berlin						
Hr. Prof. Dr. Bullinger	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Döhner	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der 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 akute myeloische Leukämie (AML).</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 1305"> <thead> <tr> <th>Abschnitt</th> <th>Thema</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Zusammenfassung</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Unerwünschtes Ereignis „Infektionen“</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Transfusionsfreiheit</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Umgang mit dem Ereignis „Tod“ bei den PRO-Instrumenten</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Berechnung der Jahrestherapiekosten</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Fazit Stellungnahme Servier</td> </tr> </tbody> </table>	Abschnitt	Thema	1	Zusammenfassung	2	Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	3	Unerwünschtes Ereignis „Infektionen“	4	Transfusionsfreiheit	5	Umgang mit dem Ereignis „Tod“ bei den PRO-Instrumenten	6	Berechnung der Jahrestherapiekosten	7	Fazit Stellungnahme Servier	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Abschnitt	Thema																
1	Zusammenfassung																
2	Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene																
3	Unerwünschtes Ereignis „Infektionen“																
4	Transfusionsfreiheit																
5	Umgang mit dem Ereignis „Tod“ bei den PRO-Instrumenten																
6	Berechnung der Jahrestherapiekosten																
7	Fazit Stellungnahme Servier																

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) handelt es sich um eine äußerst aggressive Erkrankung des hämatologischen Systems, bei der es zu einer unkontrollierten Proliferation klonaler myeloider Vorläuferzellen (Blasten) kommt. Die leukämischen Blasten sind durch eine fehlende Differenzierung gekennzeichnet. Die Akkumulation undifferenzierter Blasten im Knochenmark und peripheren Blut führt zu einer starken Inhibierung der normalen Hämatopoese, was unbehandelt innerhalb kürzester Zeit zum Tod führt. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit aller Altersstufen liegt bei etwa 20%, bei älteren Patienten noch deutlich darunter. Trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten bleibt die Prognose der AML altersabhängig sehr schlecht und zeigt den weiterhin hohen Bedarf an wirksameren Therapiemöglichkeiten (Cerchione et al. 2021; DGHO 2023; RKI 2021).</p> <p>Isocitrat-Dehydrogenasen (IDH) sind eine essenzielle Enzymklasse des zellulären Stoffwechsels. Mutierte IDH1-Enzyme spielen eine Schlüsselrolle als Treibermutation in der Onkogenese der AML. Sie treten bei durchschnittlich 10 % aller AML-Patienten auf (Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021; Middeke et al. 2022; Pirozzi und Yan 2021).</p> <p>Der Wirkstoff Ivosidenib (Tibsovo®) ist ein oral verabreichtes Medikament, das hoch-spezifisch mutierte IDH1-Enzyme hemmt. Ivosidenib stellt in den betroffenen Zellen die normale Differenzierung</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wieder her und wirkt inhibierend auf die Zellproliferation (Adeva 2022; Popovici-Muller et al. 2018). Für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, stellt Ivosidenib die zurzeit einzige für diese Mutation spezifische und zugelassene Behandlungsoption dar.</p> <p>Neben anderen Indikationen wurde Ivosidenib (Tibsovo®) 2022 von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA und 2023 von der europäischen EMA zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, zugelassen (in Kombination mit Azacitidin).</p> <p>Die Zulassung in der Indikation AML sowohl durch die FDA als auch EMA erfolgte auf Basis der Wirksamkeit- und Sicherheitsdaten der Phase-3 Studie AGILE (Europäische Kommission 2023a, 2023b; FDA 2021). Bei der Studie AGILE handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und kontrollierte klinische Phase-3 Studie, die spezifisch diese Untergruppe der AML-Patienten mit IDH1-Mutation untersuchte. Servier leitet den Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin basierend auf der Zulassungsstudie AGILE ab.</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Wirksamkeit und Sicherheit Tibsovo</u></p> <p>Ivosidenib + Azacitidin führt gegenüber Azacitidin zu einer signifikanten und erheblichen Verlängerung des medianen Überlebens. Die Auswertung des primären Datenschnitts zeigte eine Verdreifachung des medianen Überlebens auf 24 Monate im Vergleich zu 7,9 Monaten im Kontroll-Arm (HR: 0,44). Im Langzeit-Follow-up zeigte sich ein noch deutlicherer Vorteil von 29,3 Monaten medianes Überleben im Vergleich zu 7,9 Monaten bei Placebo + Azacitidin (HR: 0,42). Darüber hinaus zeigte sich bei einem beträchtlichen Teil der Patienten unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine nachhaltige Stabilisierung der Erkrankung. Der unter Ivosidenib erreichte Vorteil im Gesamtüberleben stellt für IDH1-mutierte AML-Patienten einen Paradigmen-Wechsel in ihrer Behandlung dar.</p> <p>Der erhebliche Vorteil im Hinblick auf die Verbesserung des Gesamtüberleben gegenüber den anderen in der Indikation vorhandenen Therapeutika wird in einem aktuellen Review von Heuser et al, 2023 graphisch übersichtlich dargestellt (Auswertung auf Basis des primären Datenschnitts der AGILE Studie): (Heuser et al. 2023):</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin liegen aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie AGILE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. Das Ausmaß dieses Vorteils wird auch vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als eine erhebliche Verbesserung im Gesamtüberleben bewertet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

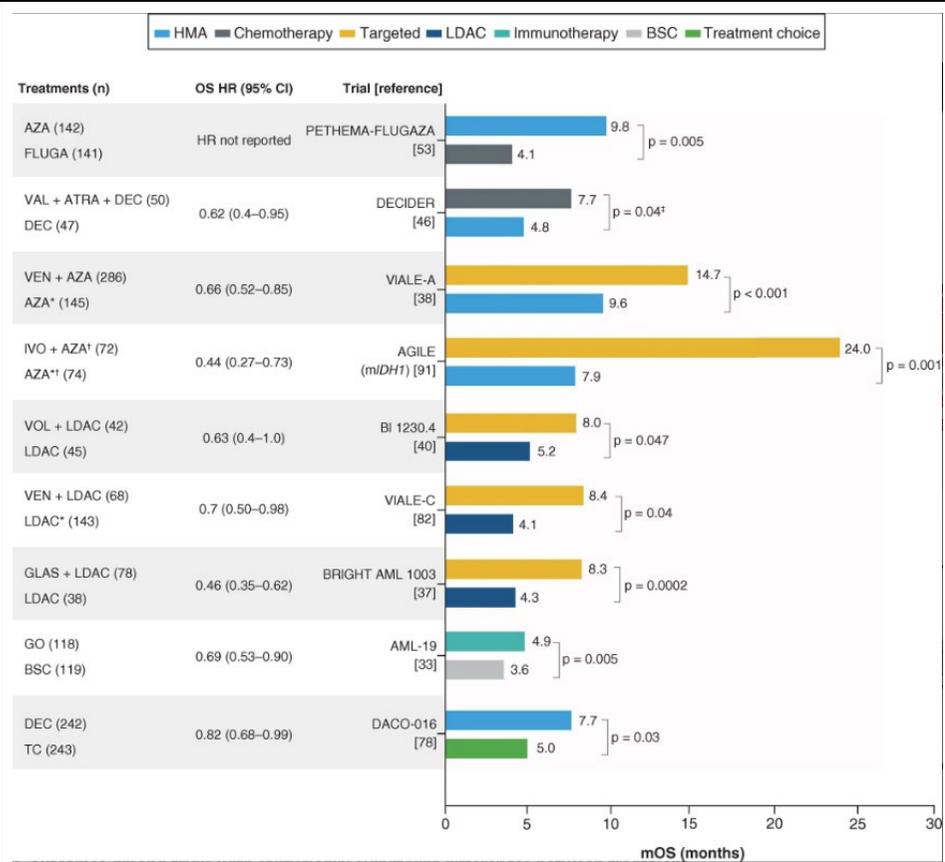


Abbildung 1: Vergleich der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben für verschiedene Optionen zur Erstlinienbehandlung der AML (Heuser et al. 2023)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abkürzungen: ATRA: All-trans-Retinsäure; AZA: Azacitidin; BSC: Best Supportive Care; DEC: Decitabin; FLUGA: Fudarabin, Cytarabin und Filgrastim; GLAS: Glasdegib; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HMA: hypomethylierende Substanz; HR: Hazard Ratio; IVO: Ivosidenib; LDAC: Niedrigdosiertes Cytarabin; mOS: medianes Gesamtüberleben; n: Stichprobenumfang; OS: Gesamtüberleben; TC: Behandlungsentscheidung; VAL: Valproat; VEN: Venetoclax; VOL: Volasertib.</p> <p>Die bisher unerreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens wird auch durch eine in dieser Indikation nicht erreichte, deutliche Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (ursprünglich vorausgeplante Auswertung: 22,9 Monate im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 4,1 Monate im Placebo + Azacitidin-Arm, HR: 0,39) sowie Verdreifachung der Ansprechraten (u.a. Rate komplette Remission (CR): 47,2 % vs. 14,9 %, RR: 3,03) bestätigt.</p> <p>Zusätzlich zeigt die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine klinisch äußert relevante und statistisch signifikante Erhöhung des Erreichens einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen auf 46,6 % in Vergleich zu 21,3 % in Kontroll-Arm (HR: 2,26). Diese Ergebnisse sind konsistent zu den Ursprünglich im NEJM veröffentlichten Ergebnissen zur Transfusionsfreiheit über 8 Wochen.</p>	<p><i>zum EFS</i></p> <p>Inwieweit mit Ivosidenib ein potentiell kurativer Therapieansatz vorliegt, ist zum derzeitigen Zeitpunkt anhand der vorliegenden Informationen nicht abschätzbar. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt EFS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><i>zur Transfusionsunabhängigkeit</i></p> <p>Transfusionsfreiheit wurde im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als der Anteil an Personen definiert, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) erhalten haben. Es wurde die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, zur Progression der Erkrankung, zum Tod oder zum Datenschnitt (je nachdem was zuerst eintritt) betrachtet. In seiner Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer zudem Informationen zur Anzahl der Personen nach, die ein Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen hatten. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung als relevant erachtet. Allerdings ist der Anteil an Personen mit einem Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen mit 62 % im Ivosidenib-Arm deutlich höher als im Placebo-Arm mit 33 %. Unsicherheiten verbleiben zudem bei der Validität des Endpunktes. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers lagen keine Informationen vor, nach welchen Kriterien die Gabe von Transfusionen in der Studie erfolgt ist. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine Informationen diesbezüglich durch den pharmazeutischen Unternehmer dargelegt. Gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ein reduziertes Risiko für das Auftreten von Infektionen, einer klinisch sehr relevanten, häufig lebensbedrohlich verlaufenden Komplikation der AML-Erkrankung oder anderer AML-Behandlungsregime. Die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin weist im Vergleich zu Azacitidin-Monotherapie ein gut tolerierbares und</p>	<p>entspricht das patientenindividuelle Vorgehen bei der Gabe der Transfusionen der Versorgungsrealität.</p> <p>Demnach richtet sich die Transfusionsbedürftigkeit von Patientinnen und Patienten nicht nur nach laborchemischen Parametern (z.B. Hb-Wert), sondern orientiert sich sehr an patientenindividuellen Faktoren wie den Symptomen der Patientinnen und Patienten, dem Alter und Begleiterkrankungen. Angaben zu Gründen für die Gabe von Transfusionen wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwiefern Transfusionen in unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit werden unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten nur ergänzend dargestellt. Innerhalb der Personen mit einem Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Relativen Risiko eine Transfusion zu erhalten.</p> <p><i>zu spezifische UE</i></p> <p>Im Detail zeigen sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) auf Ebene der Systemorganklasse, die mit einer Inzidenz <math>&gt; 5\%</math> der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, bei „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SUE) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (schwere UE), inkl. PT „Appetit vermindert“, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. Zudem zeigen sich für die PT „Asthenie“ und „Hypotonie“ (schwere UE)</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kontrollierbares Sicherheitsprofil auf, bestätigt durch die Stabilisierung der Lebensqualität der Patienten.</p> <p>Den erheblichen Nutzenaspekten stehen keine relevanten Schadensaspekte entgegen.</p> <p>Ivosidenib stellt daher bei der Behandlung IDH1-mutierter, unfitter AML-Patienten einen Paradigmen-Wechsel dar, welcher aus Sicht von Servier einem erheblichen Zusatznutzen entspricht.</p>	<p>statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin.</p> <p>Bei den Ergebnissen zu UE auf der Ebene nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die mit einer Inzidenz von &gt; 10 % aufgetreten sind, zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (Infektionen und Infektionskrankheiten, Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort (inkl. PT Asthenie und PT Ödem peripher), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (inkl. PT Appetit vermindert und PT Hypokaliämie), Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie PT Obstipation und PT Husten. Nur bei den PT „Elektrokardiogramm QT-verlängert“ und Hämatome zeigen sich statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lässt sich hieraus insgesamt kein relevanter Vor- oder Nachteil für die Nutzenbewertung ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind, ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29, Z. 24; S. 30, Z. 4 – 17	<p><b>2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene</b></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: „<i>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt.</i>“</p> <p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), ereignisfreies Überleben (EFS), Tumoransprechen und unerwünschte Ereignisse sieht der G-BA ein unklares Verzerrungspotential, für die patientenberichteten Endpunkte und für Transfusionsfreiheit ein hohes. Der G-BA begründet das unklare Verzerrungspotential der Studie AGILE und das daraus resultierende Verzerrungspotential u.a. auf den Endpunkt Gesamtüberleben im Wesentlichen durch folgende Parameter:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ungleichgewicht an verschiedenen Begleiterkrankungen zwischen den Behandlungsarmen.</li> <li>2. Reduzierung der Fallzahlen durch Änderung des primären Endpunktes sowie aufgrund des vorzeitigen Rekrutierungsstopps.</li> <li>3. Frühzeitige Entblindung der Studie AGILE.</li> </ol>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53, Z. 28 – 34	<p>Im Folgenden nimmt Servier Stellung zu den vom G-BA angeführten, möglichen Unsicherheiten im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial in der AGILE Studie.</p> <p>1. <u>Ungleichgewicht an verschiedenen Begleiterkrankungen zwischen den Behandlungsarmen</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: „Die Personen in der Ivosidenib-Gruppe hatten zu Studienbeginn seltener allgemeine Beschwerden, Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums sowie psychiatrische Störungen (Unterschiede <math>\geq 10\%</math>). Sie erhielten seltener einfach lipidmodifizierende Mittel, systemische Antihistaminika, einfache ACE-Hemmer, (andere) Analgetika und Antipyretika sowie (andere) antineoplastische Mittel (Unterschiede <math>\geq 10\%</math>). Es ist unklar, ob die Personen der Ivosidenib-Gruppe weniger Komorbiditäten aufwiesen als die der Placebo-Gruppe und welchen Effekt das auf das Verzerrungspotential hat.“</p> <p>Die Studie AGILE ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte (RCT) Phase-3-Studie. Damit entspricht die Studie laut der G-BA Verfahrensordnung der höchstmöglichen Qualitätsstufe für</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einzelstudien (Evidenzklassifizierung Ib), mit maximalen Qualitätsstandards. Zu den hohen Qualitätsstandards des RCT gehört eine vorausgeplante stratifizierte Randomisierung der Patienten, um eine Imbalance relevanter Krankheits- und Patienten-Faktoren auf die Behandlungsarme zu vermeiden. Dieses Prinzip wurde auch bei der Studie AGILE angewandt. Bei den Stratifizierungsfaktoren der Studie AGILE handelt es sich um die maßgeblich prognostisch relevanten Faktoren der AML. Dadurch sind die Studienarme sowohl in relevanten Patienten-Charakteristika wie Alter und ECOG-PS als auch AML-Krankheitscharakteristika wie zytogenetischer Risikostatus, Karyotyp, Blasten-Anzahl und Laborparameter ausgeglichen. Auch das Vorliegen einer de-novo oder sekundärer AML war in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen (siehe Dossier Modul4, Tabelle 4-8) (Servier Deutschland GmbH 2023b). Kleinere Imbalancen im Vorliegen einiger Vorerkrankungen (jeweils unter 15 %) haben daher keinen relevanten Einfluss auf das Verzerrungspotential der Studie. Es liegen keine wissenschaftlichen Belege vor, dass die angegebenen Vorerkrankungen, wie zum Beispiel Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, einen Einfluss auf die Prognose der AML haben. Gleiches gilt für angeführte</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begleitmedikation. Darüber hinaus handelt es sich bei den wenigen, nicht ausbalancierten Vorerkrankungen, welche vom G-BA angemerkt wurden, um milde Ausprägungen der Erkrankungen, welche keinen relevanten Einfluss auf den Allgemeinzustand der Patienten haben. Dies ist dadurch zu begründen, dass ein höherer ECOG-PS zu Baseline (entspricht ECOG-PS von 2), welcher einen Aufschluss über den Allgemeinzustand der Patienten zulässt, in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen vorlag: 37 % im Ivosidenib + Azacitidin Arm gegenüber 32 % im Placebo + Azacitidin Arm.</p> <p>Im Zuge der Erstellung des Nutzendossiers hat Servier eine Subpopulation („adaptierte AML-Subpopulation“) erarbeitet, welche durch strengere Einschlusskriterien im Hinblick auf Alter, ECOG-PS und relevante Vorerkrankungen charakterisiert ist. Bei der adaptierten AML-Subpopulation lagen die nach Leitlinien und Literatur relevanten Begleiterkrankungen zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen vor (siehe Dossier Modul4, Tabelle 4-15) (Servier Deutschland GmbH 2023b). Für die adaptierte AML-Subpopulation wurden alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen der AGILE Studie analog zur ITT-Population durchgeführt und im Dossier begleitend dargestellt. Hier zeigen sich in allen patientenrelevanten Endpunkten wie OS, EFS und CR,</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Transfusionsfreiheit und Sicherheitsparametern wie Infektionen konsistente Ergebnisse zur ITT (für beide Datenschnitte, siehe Tabelle 2).</p> <p>Hinweis: Die „adaptiert AML-Population“ wurde ursprünglich auf Anraten eines G-BAs definiert und ergänzend im Dossier dargestellt, um die Einschlusskriterien, welche Patienten in der Studie AGILE als unfit charakterisieren, kritisch zu diskutieren. Die „adaptierte AML-Subpopulation“ ist durch strengere Einschlusskriterien im Hinblick auf Alter, ECOG-PS und relevante Vorerkrankungen charakterisiert.</p> <p>Tabelle 2: Gegenüberstellung der Ergebnisse von Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene für die Gesamt- und adaptierte AML-Subpopulation</p> <table border="1" data-bbox="288 1078 1173 1399"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1078 468 1126">Endpunkt</th> <th colspan="2" data-bbox="468 1078 824 1126">Datenschnitt 18.03.2021</th> <th colspan="2" data-bbox="824 1078 1173 1126">Datenschnitt 30.06.2022</th> </tr> <tr> <th data-bbox="288 1126 468 1254"></th> <th data-bbox="468 1126 647 1254">Gesamtpopulation</th> <th data-bbox="647 1126 824 1254">adaptierte AML-Subpopulation</th> <th data-bbox="824 1126 1003 1254">Gesamtpopulation</th> <th data-bbox="1003 1126 1173 1254">adaptierte AML-Subpopulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 1254 468 1399">Gesamtüberleben</td> <td data-bbox="468 1254 647 1399">Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate</td> <td data-bbox="647 1254 824 1399">Medianes Überleben: 22,1 Monate vs. 7,9 Monate</td> <td data-bbox="824 1254 1003 1399">Medianes Überleben: 29,3 Monate vs. 7,9 Monate</td> <td data-bbox="1003 1254 1173 1399">Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022			Gesamtpopulation	adaptierte AML-Subpopulation	Gesamtpopulation	adaptierte AML-Subpopulation	Gesamtüberleben	Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate	Medianes Überleben: 22,1 Monate vs. 7,9 Monate	Medianes Überleben: 29,3 Monate vs. 7,9 Monate	Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate	
Endpunkt	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022														
	Gesamtpopulation	adaptierte AML-Subpopulation	Gesamtpopulation	adaptierte AML-Subpopulation													
Gesamtüberleben	Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate	Medianes Überleben: 22,1 Monate vs. 7,9 Monate	Medianes Überleben: 29,3 Monate vs. 7,9 Monate	Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate													

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		HR: <b>0,44</b> <b>[0,27; 0,73]</b> <b>p=0,0010</b>	HR: <b>0,47</b> <b>[0,27; 0,79]</b> <b>p=0,0041</b>	HR: <b>0,42</b> <b>[0,27; 0,65]</b> <b>p&lt;0,0001</b>	HR: <b>0,46</b> <b>[0,29; 0,74]</b> <b>p=0,0009</b>
	Ereignisfreies Überleben*	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,03 Monate vs. 0,03 Monate HR: <b>0,33</b> <b>[0,16; 0,69]</b> <b>p=0,0023</b>	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,03 Monate vs. 0,03 Monate HR: <b>0,35</b> <b>[0,16; 0,76]</b> <b>p=0,0069</b>	Nicht erhoben	Nicht erhoben
	Tumoran-sprechen: Dauer des Ansprechens	Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: <b>0,30</b> <b>[0,10; 0,89]</b> <b>p=0,0216</b>	Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: 0,34 <b>[0,12; 1,01]</b> p=0,0427	Nicht erhoben	Nicht erhoben
	Tumoran-sprechen: CR	Anteil: 47,2 % vs. 14,9 % RR: <b>3,03</b> <b>[1,67; 5,50]</b> <b>p&lt;0,0001</b>	Anteil: 47,5 % vs. 15,2 % RR: <b>3,00</b> <b>[1,60; 5,63]</b> <b>p&lt;0,0001</b>	Nicht erhoben	Nicht erhoben
	Krankheits-symptomatik: EORTC QLQ-C30 – Verstopfung	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 7,0 Monate vs. 1,4 Monate HR: <b>0,53</b>	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 0,9 Monate HR: <b>0,48</b>	Nicht erhoben	Nicht erhoben

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[0,31; 0,89] p=0,0162**	[0,30; 0,78] p=0,0025***			
	Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 9,9 Monate vs. 1,4 Monate HR: <b>0,58</b> [0,35; 0,96] p=0,0327**	Nicht signifikant***	Nicht erhoben	Nicht erhoben	
	Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,9 Monate vs. NE HR: <b>2,68</b> [1,28; 5,58] p=0,0063	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,9 Monate vs. NE HR: <b>2,91</b> [1,29; 6,56] p=0,0071	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 3,7 Monate vs. NE HR: <b>2,26</b> [1,24; 4,14] p=0,0066	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 4,6 Monate vs. NE HR: <b>1,97</b> [1,02; 3,81] p=0,0393	
	Weitere UE von Interesse: Infektionen	Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: <b>0,46</b> [0,26; 0,81] p=0,0054	Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: <b>0,48</b> [0,27; 0,88] p=0,0143	Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: <b>0,48</b> [0,28; 0,82] p=0,0058	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 31,5 Monate vs. 3,8 Monate HR: <b>0,49</b> [0,28; 0,87] p=0,0125	
	Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-	Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE	Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE	Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE	Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schweregrad $\geq 3$ mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR: <b>0,33</b> <b>[0,15; 0,75]</b> <b>p=0,0056</b>	HR: <b>0,36</b> <b>[0,15; 0,87]</b> <b>p=0,0186</b>	HR: <b>0,32</b> <b>[0,15; 0,68]</b> <b>p=0,0020</b>	HR: <b>0,35</b> <b>[0,15; 0,80]</b> <b>p=0,0089</b>	
	Zeit bis zum ersten SUE mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,5 Monate HR: <b>0,56</b> <b>[0,34; 0,93]</b> <b>p=0,0243</b>	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,8 Monate HR: <b>0,55</b> <b>[0,32; 0,96]</b> <b>p=0,0318</b>	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,7 Monate vs. 2,7 Monate HR: <b>0,54</b> <b>[0,33; 0,87]</b> <b>p=0,0113</b>	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 2,7 Monate HR: <b>0,55</b> <b>[0,32; 0,94]</b> <b>p=0,0254</b>	
	<p>*Die Werte des medianen ereignisfreien Überlebens (EFS) von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bis Woche 24 keine vollständige Remission erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war.</p> <p>Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich. Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode („klassische Darstellung EFS“): siehe unten Zusammenfassung Ereignisfreies Überleben.</p> <p>UE von besonderem Interesse oder weitere UE von besonderem Interesse (aller Schweregrade oder Schwerwiegendheit) werden in dieser Tabelle lediglich dann dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auch schwerwiegende bzw. schwere UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auf die Darstellung aller UE nach SOC und PT wird verzichtet.</p>					

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>**Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Symptome = (Datum der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Symptome – Randomisierungsdatum + 1) / 30,4375. „Tod“ wird nicht als Ereignis betrachtet.</p> <p>Patienten ohne dokumentierte klinisch bedeutsame Verschlechterung werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert. Patienten ohne PRO-Messung zu Beginn der Studie werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten ohne PRO-Messung nach der Baseline werden zum Zeitpunkt der Baseline zensiert.</p> <p>*** Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Symptome = (Datum der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Symptome oder Tod – Randomisierungsdatum + 1) / 30,4375.</p> <p>Patienten ohne dokumentierte klinisch bedeutsame Verschlechterung und die zu diesem Zeitpunkt am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert, wenn die Symptome bewertbar waren. Patienten ohne Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 werden zum Datenschnitt, zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder zum Datum des Studienabbruchs zensiert. Der Tod wird nur dann als Ereignis berücksichtigt, wenn der Tod innerhalb von 2 Visiten nach der letzten Bewertung eintritt, bei der die Symptomveränderung beobachtet werden konnte.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: nicht schätzbar; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit zeigen die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation, dass die geringen Abweichungen in den vorliegenden Vorerkrankungen zwischen den Behandlungsarmen keinen verzerrenden Effekt auf die Studie und keinen Einfluss auf die erheblichen Vorteile in Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte der Studie AGILE und der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin haben.</p> <p>2. <u>Reduzierung der Fallzahlen durch Änderung des primären Endpunktes sowie aufgrund des vorzeitigen Rekrutierungsstopps</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Aufgrund der Reduzierung der benötigten Fallzahlen durch die Änderung des primären Endpunktes sowie aufgrund des vorzeitigen Rekrutierungsstopps, besteht eine eingeschränkte Ergebnissicherheit. Es besteht das Risiko einer Überschätzung der Effekte aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie [7].“</i></p> <p>Der Wechsel vom primären Endpunkt Gesamtüberleben zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben erfolgte aufgrund der positiven Daten der Phase-1 Studie (AG-221-AML-005) und den dadurch zu erwartenden Behandlungserfolg (DiNardo et al. 2021). Durch die Anpassung des primären Endpunktes konnten die Fallzahlen</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 54, Z. 28 – 31	<p>reduziert werden, wodurch in dieser sehr seltenen Patientenpopulation die Rekrutierung in einem angemessenen Zeitraum ermöglicht werden konnte. Hintergrund: Bei der AML handelt es sich per se bereits um eine seltene Erkrankung (weitere Einschränkung durch Selektion fitte/unfitte Patienten). Darüber hinaus treten IDH1-Mutationen bei durchschnittlich 10 % der Patienten auf, wodurch eine Rekrutierung geeigneter Patienten zusätzlich erschwert wird. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde als „key secondary endpoint“ der Studie analysiert (am 09.01.2020, Inkrafttreten der Protokolländerung). Dieses Vorgehen wurde von der Zulassungsbehörde FDA befürwortet. Die Rekrutierung der Studie AGILE wurde am 12.05.2021 frühzeitig gestoppt. Der Stopp erfolgte auf Empfehlung des IDMC auf Grund von frühzeitiger Überlegenheit im Behandlungsarm im Vergleich zum Placebo-Arm im Hinblick auf berichtete Todesfälle. Die FDA stimmte der Empfehlung des IDMC zum frühzeitigen Rekrutierungsstopp zu. Im Zuge der Änderung des primären Endpunkts und der Fallzahlgröße wurden Maßnahmen ergriffen, um die Validität der Studie auch bei geringerer Fallzahl weiterhin voll zu gewährleisten. Die Lan-DeMets O'Brien-Fleming-Grenzen der Studie wurden aktualisiert, um alle vergangenen IDMC-Sitzungen als zusätzliche Zwischenanalysen in</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Testreihenfolge zu berücksichtigen. Hierbei blieb die Signifikanz aller primären und wichtigen sekundären Endpunkte erhalten. Bei der Analyse von EFS und OS unter Verwendung des Datenstands vom 09. Januar 2020 (d. h. dem Datum des Inkrafttretens der Protokolländerung) zeigten sowohl EFS- als auch OS-Ergebnisse einen signifikanten Vorteil für Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. Insgesamt wurden die Integrität und die interne Validität der Studiendaten trotz Änderungen am Studiendesign gewährleistet.</p> <p>3. <u>Frühzeitige Entblindung der Studie</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Das Verzerrungspotential der Studie AGILE wird bedingt durch die frühzeitige Entblindung des Prüfpersonals, der Patientinnen und Patienten sowie der Studienauswerter auf Studienebene als unklar bewertet.“</i></p> <p>Wie bereits oben erläutert, erfolgte durch frühe Überlegenheitssignale auf Anraten des IDMC und der FDA am 12.05.2021 ein Rekrutierungsstopp der Studie. Ethisch wäre ein anderes Vorgehen für die Patienten nicht zu rechtfertigen gewesen. Am 30.07.2021 wurde die Studie nach mehr als 3 Jahren entblindet. Hierbei ist wichtig zu beachten, dass der primäre Datenschnitt der</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 54, Z. 23 – 25	<p>Studie AGILE am 18.03.2021 erhoben wurde, somit vor der Entblindung der Studie. Das heißt, ein mögliches Verzerrungspotential der Studie bedingt durch die frühzeitige Entblindung kann auf den primären Datenschnitt und somit alle hier erhobenen Endpunkte nicht zutreffen. In den Auswertungen zeigt sich eine durchgehende Konsistenz zwischen den Ergebnissen der beiden Datenschnitte. Bei den patientenrelevanten Endpunkten OS, EFS, CR, Transfusionsfreiheit und Sicherheit zeigen sich zum primären Datenschnitt des 18.03.2021 durchgehend erhebliche Vorteile für die Behandlung mit Ivosidenib und Azacitidin im Vergleich zum Placebo und Azacitidin. Diese Ergebnisse wurden durch den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung durchgehend bestätigt (siehe Tabelle 2).</p> <p><u>Bewertung der Evidenz und Validität der Studie AGILE durch Zulassungsbehörden</u></p> <p>Die Zulassung in der Indikation AML sowohl durch die FDA als auch EMA erfolgte auf Basis der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie AGILE. Das Studiendesign und die Daten führten bei beiden Zulassungsbehörden zu positiver Entscheidung für eine Zulassung von Ivosidenib + Azacitidin zu Behandlung in der Indikation AML.</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Hinblick auf die Zulassung vom Ivosidenib als sog. Orphan Drug im EMA-Verfahren wurde ein spezieller Fokus auf die Studie AGILE gelegt, da die EMA hier ein Vergleich mit anderen Therapeutika in der Indikation durchführte. Die EMA kommt in ihrer Entscheidung zur Beibehaltung des Orphan-Status von Ivosidenib zu dem Schluss, dass Ivosidenib + Azacitidin im Anwendungsgebiet eine klinisch relevante therapeutische Verbesserung gegenüber den bisher zugelassenen Therapieoptionen für die Behandlung einer IDH1-mutierten AML darstellt (EMA 2023). Grundlage für die Vergabe des Orphan Status für ein Arzneimittel bildet die Voraussetzung, dass keine zufriedenstellende Methode zur Diagnose, Vorbeugung oder Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen werden kann oder, falls es eine solche Methode gibt, das entsprechende Arzneimittel für die von dem Leiden betroffenen Patienten von erheblichem Nutzen sein muss (The European Parliament and the Council of the European Union 2000). In Ihrer Entscheidung zur Beibehaltung des Orphan Status kam die EMA (COMP) zum Schluss, dass Ivosidenib + Azacitidin im Anwendungsgebiet eine klinisch relevante und erhebliche therapeutische Verbesserung gegenüber den bisher zugelassenen Therapieoptionen in der AML darstellt. Speziell im Hinblick auf die Behandlung vom Ivosidenib + Azacitidin</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Vergleich zu Placebo + Azacitidin beruht die EMA-Entscheidung nicht auf indirekten Vergleichen, sondern auf den Daten der Studie AGILE. Hier heißt es im Bericht des COMP: „Die Wirksamkeitsergebnisse der zulassungsrelevanten Studie AGILE zeigten, dass die Behandlung mit Ivosidenib plus Azacitidin im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Azacitidin statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen bei EFS, OS und CR-, CR + CRh- und OR-Raten erbrachte. [...] COMP-Schlussfolgerung: Der Anspruch eines signifikanten Vorteils gegenüber Azacitidin wird aufgrund der Ergebnisse der randomisierten Zulassungsstudie, die eine bessere Wirksamkeit von Ivosidenib plus Azacitidin bei AML zeigte, als erwiesen angesehen.“ (EMA 2023).</p> <p>Somit ist aus Sicht der EMA die Zulassungsstudie AGILE im vollen Umfang geeignet, die Überlegenheit und den Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Azacitidin abzuleiten. Die EMA sieht die Überlegenheit auf Grund der Daten als erwiesen an.</p> <p>Darüber hinaus ist Ivosidenib + Azacitidin bereits in nationalen und internationalen Leitlinien als Behandlungsstandard für AML-Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, übernommen</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>worden. Beispiele hierfür sind die aktuelle amerikanische NCCN-Leitlinie, die europäische Leitlinie des European LeukemiaNet (ELN) und die deutsche DGHO-Leitlinie zur Behandlung einer AML (DGHO 2023; Döhner et al. 2022; Pollyea et al. 2023). Speziell in der Deutschen Leitlinie werden die Ergebnisse der Studie AGILE im Vergleich zu denen von Venetoclax + Azacitidin diskutiert. Hier wird von den Autoren klar ein Vorteil gegenüber Azacitidin Monotherapie gesehen, da diese in der Therapie der Patienten bei vorliegender IDH1-Mutation eine niedrigere Priorität zugewiesen bekommt als Ivosidenib + Azacitidin. Kritische Anmerkungen zum Studiendesign der AGILE gab es von Seiten der Deutschen Experten nicht (DGHO 2023).</p> <p><u>Fazit und vorgeschlagene Änderungen: Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene</u></p> <p>Bei der Studie AGILE handelt es sich um eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie und damit der höchsten Qualitätsstufe klinischer Einzelstudien, welche von Experten der Zulassungsbehörden als auch Leitlinien bereits als vollumfänglich valide eingestuft wurde. Unter Berücksichtigung der im oberen Kapitel durchgeführten</p>	<p>Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie AGILE, in welcher Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin und Placebo in Kombination mit Azacitidin verglichen wird.</p> <p>Das Verzerrungspotential wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.</p> <p>Auf Studienebene ist eine Imbalance zwischen den Studienarmen bezüglich der Komorbiditäten auffällig. Zu Studienbeginn lagen gemäß Patientencharakteristika bei den Patientinnen und Patienten des Kontrollarms verschiedene Begleiterkrankungen häufiger vor als bei den Patientinnen und Patienten des Ivosidenib-Arms. Die Rekrutierung für die Studie wurde aufgrund einer Empfehlung des IDMC (Unabhängiges</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erörterungen ist sowohl die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als auch auf Endpunktebene nicht als unklar, sondern allenfalls als gering einzustufen. Dies gilt insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben.</p> <p>Erörterungen zu den Endpunkten Transfusionsfreiheit und UE Infektionen folgen in den weiteren Abschnitten.</p>	<p>Datenüberwachungskomitee) frühzeitig beendet. Es folgte eine frühzeitige Entblindung, infolgedessen Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in den Ivosidenib-Arm wechseln konnten (Cross-over). In der Gesamtabwägung vor dem Hintergrund der Größe des Vorteils bei der Mortalität wird die Aussagesicherheit der Studie nicht herabgesetzt.</p> <p>Insgesamt wird die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>
<p>S. 50, Z. 4– 8</p> <p>S. 56, Z. 25 – 28</p>	<p><b>3. Unerwünschtes Ereignis „Infektionen“</b></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Es ist unklar, warum Infektionen im SAP als UE von Interesse eingestuft wurden, da sie laut Protokoll ein antizipiertes Ereignis darstellen. Schwerwiegende Infektionen sollten nicht als UE gewertet werden. Es ist unklar, warum sie hier aufgeführt wurden und zeigt, dass ebenfalls Ereignisse, die mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen, als UE gewertet wurden.“</i></p> <p><i>„Insgesamt ist unklar, inwieweit erkrankungsbezogene Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung sich hinreichend sicher von UE im vorliegenden Anwendungsgebiet abgrenzen lassen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE und in die vorliegenden Auswertungen eingingen.“</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 56, Z. 18 – 19	<p>Weiter: „<i>Aufgrund der Entblindung im Laufe der Studie wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse zu den UE als unklar bewertet.</i>“</p> <p>Hinweis: Wie in Kapitel 2 dargestellt, ist das Verzerrungspotential der Studie AGILE sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als gering einzustufen.</p> <p><u>Wertung von Infektionen als UE</u></p> <p>Die Studie AGILE wurde gemäß AMG (§§40-42), den Maßgaben der Guten klinischen Praxis (GCP) und EU-Richtlinien durchgeführt, um den gesundheitlichen Nutzen – Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Ivosidenib – nachzuweisen. Hierzu wurden neben den Wirksamkeitsparametern auch sicherheitsrelevante Ereignisse dokumentiert, nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und gemäß der gültigen Kriterien nach CTCAE klassifiziert (Common Terminology Criteria of Adverse Events; in Deutsch Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) (ICH 2023; NIH 2010). Diese international anerkannten Standards geben vor, dass Infektionen als sicherheitsrelevante Ereignisse dokumentiert werden müssen.</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um zu untersuchen, ob durch die Gabe von Ivosidenib Infektionen vermieden werden können, wurden Infektionen als weiteres UE von Interesse definiert und ausgewertet. Bei einer AML-Erkrankung sind Infektionen von besonderem Interesse, da diese eine der Hauptkomplikationen und Todesursachen der Erkrankung darstellen (DGHO 2023). In der Studie AGILE wurde gezeigt, dass unter der Behandlung mit Ivosidenib signifikant weniger Infektionen aller Schweregrade sowie schwerwiegende Infektionen auftreten. Die Ergebnisse werden zusätzlich durch die Gabe von weniger Antibiotika während der Behandlungszeit im Ivosidenib + Azacitidin-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm, dem Auftreten weniger febriler Neutropenien und schnellere und effektivere Erholung der Hämatopoese gestützt. Die effektivere Erholung der Hämatopoese und Reduzierung von Infektionen lässt sich durch den Wirkmechanismus von Ivosidenib erklären: Ivosidenib induziert gezielt die Ausdifferenzierung der IDH-mutierten Blasten. Dadurch wird die Immunfunktion der Patienten wiederhergestellt und somit Infektionen effektiv vermieden (Servier Deutschland GmbH 2023b).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit und vorgeschlagene Änderungen: Unerwünschte Ereignis „Infektionen“</u></p> <p>Unabhängig davon, ob als Wirksamkeits- oder Sicherheitsparameter herangezogen, ist die signifikante Reduktion der Anzahl von Infektion unter Ivosidenib + Azacitidin (34,7 % vs. 51,4 %) ein klar patientenrelevanter Endpunkt und somit in der Nutzenbewertung entsprechend seiner Ausprägung als geringer Zusatznutzen zu berücksichtigen. Für diesen patientenrelevanten Vorteil ist es darüber hinaus unabhängig davon, ob es sich um ein Ereignis der Grunderkrankung handelt, da diese Grunderkrankung in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen vorliegt.</p>	<p>Im Detail zeigen sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) auf Ebene der Systemorganklasse, die mit einer Inzidenz <math>&gt; 5\%</math> der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, bei „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SUE) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (schwere UE), inkl. PT „Appetit vermindert“, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. Zudem zeigen sich für die PT „Asthenie“ und „Hypotonie“ (schwere UE) statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin.</p> <p>Bei den Ergebnissen zu UE auf der Ebene nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die mit einer Inzidenz von <math>&gt; 10\%</math> aufgetreten sind, zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (Infektionen und Infektionskrankheiten, Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort (inkl. PT Asthenie und PT Ödem peripher), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (inkl. PT Appetit vermindert und PT Hypokaliämie), Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie PT Obstipation und PT Husten. Nur bei den PT „Elektrokardiogramm QT-verlängert“ und Hämatome zeigen sich statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lässt sich hieraus insgesamt kein relevanter Vor- oder Nachteil für die Nutzenbewertung ableiten.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 22, Z. 19 – 25</p> <p>S. 22, Z. 6–8 [...]</p> <p>S. 22, Z. 26 – 27</p>	<p><b>4. Transfusionsfreiheit</b></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Validität: Es bestehen zahlreiche Unklarheiten beim Prozedere der Verabreichung, Erfassung und Auswertung. Aufgrund fehlender Angaben zur Erfassung ist keine Einschätzung möglich, inwieweit Transfusionen standardisiert und verlässlich erhoben und dokumentiert wurden. Zudem gibt es Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen aufgrund einer fehlenden zentralen und systematischen Studienleitlinie für die Gabe der Transfusionen.“</i></p> <p>Weiter: <i>„Die Dauer einer relevanten Transfusionsfreiheit wurde weder im Protokoll noch im SAP definiert. Im CSR war die Definition von Transfusionsfreiheit mit 8 Wochen (56 Tage) kürzer gefasst als im Dossier (24 Wochen). [...] Angesichts dieser Limitationen wird von keiner ausreichenden Validität des Endpunkts „Transfusionsfreiheit“ ausgegangen. Der Endpunkt wird im Anhang dargestellt.“</i></p> <p>Hinweis: Wie in Kapitel 2 dargestellt, ist das Verzerrungspotential der Studie AGILE sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als gering einzustufen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Prozedere</u></p> <p>Im Rahmen einer AML-Erkrankung und deren Behandlung können in unterschiedlichen Phasen Transfusionen erforderlich werden. Die Indikationsstellung für diese Intervention erfolgt patientenindividuell durch den behandelnden Arzt anhand von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laborparametern</li> <li>• klinischer Symptomatik</li> <li>• Alter sowie Vorerkrankung einzelner Patienten</li> <li>• Zeit von „Normwerten“ bis zur entstandenen Anämie oder manifesten Blutungsneigung (davon abhängig die Kompensationsfähigkeit von Patienten).</li> </ul> <p>Es gibt somit keinen einzelnen, klar definierten Wert, anhand dessen allein hier die Beurteilung zur Notwendigkeit einer Transfusion beurteilt werden kann (AWMF et al. 2020). In der Studiendokumentation erfolgte eine systematische Erfassung der Transfusionen.</p>	<p><i>zum Prozedere</i></p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers lagen keine Informationen vor, nach welchen Kriterien die Gabe von Transfusionen in der Studie erfolgt ist. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine Informationen diesbezüglich durch den pharmazeutischen Unternehmer dargelegt.</p> <p>Gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens entspricht das patientenindividuelle Vorgehen bei der Gabe der Transfusionen der Versorgungsrealität. Demnach richtet sich die Transfusionsbedürftigkeit von Patientinnen und Patienten nicht nur nach laborchemischen Parametern (z.B. Hb-Wert), sondern orientiert sich sehr an patientenindividuellen Faktoren wie den Symptomen der Patientinnen und Patienten, dem Alter und Begleiterkrankungen. Angaben zu Gründen für die Gabe von Transfusionen wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwiefern Transfusionen in unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Die Dauer einer relevanten Transfusionsfreiheit</u></p> <p>In der Studie AGILE wurde eine Transfusionsfreiheit von mindestens 8 Wochen als relevanter Zeitraum der Betrachtung definiert (analog zu anderen Phase-3 Studien der Indikation, Beispiel: Studie VIALE-A, DiNardo et al. 2020). Für die Nutzenbewertung von Ivosidenib wurde basierend auf der G-BA-Entscheidung zu Venetoclax die Transfusionsfreiheit für mindestens 24 Wochen betrachtet und post-hoc berechnet (G-BA 2021). Um die unterschiedliche Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen adäquat zu berücksichtigen, wurden sowohl Ereigniszeitanalysen als auch Responderanalysen berechnet. Die Ereigniszeitanalysen zeigten für den Endpunkt „keine Transfusionen mit Erythrozyten und Thrombozyten“ von mindestens 24 Wochen einen klaren und statistisch signifikanten Vorteil für Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. Die Ergebnisse waren in beiden Datenschnitten konsistent (primärer Datenschnitt 18.03.2021: HR: 2,68, p=0,0063; Langzeitdatenschnitt 22.06.2022: HR: 2,26, p=0,0066) (Servier Deutschland GmbH 2023b). Auch die Responderanalysen waren dazu in beiden Datenschnitten konsistent und zeigen einen klaren Vorteil für Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin</p>	<p><i>zur Dauer einer relevanten Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Transfusionsfreiheit wurde im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als der Anteil an Personen definiert, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) erhalten haben. Es wurde die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, zur Progression der Erkrankung, zum Tod oder zum Datenschnitt (je nachdem was zuerst eintritt) betrachtet.</p> <p>In seiner Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer zudem Informationen zur Anzahl der Personen nach, die ein Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen hatten. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung als relevant erachtet. Allerdings ist der Anteil an Personen mit einem Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen mit 62 % im Ivosidenib-Arm deutlich höher als im Placebo-Arm mit 33 %.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(primärer Datenschnitt 18.03.2021: RR: 2,56, p=0,0024; Langzeitdatenschnitt 22.06.2022: HR: 2,08, p=0,0020). In der Publikation der Originaldaten der Studie AGILE im renommierten NEJM wurden darüber hinaus die Responderanalysen der Transfusionsfreiheit für mindestens 8 Wochen publiziert und diskutiert: Auch bei diesem kürzeren Zeitraum zeigte sich ein klinisch und statistisch signifikanter Vorteil für das Erreichen der Transfusionsfreiheit unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin (46 % vs. 18 %, p=0,006) (Montesinos et al. 2022). Diese Daten sind mit den Daten zur Transfusionsfreiheit für mindestens 24 Wochen konsistent.</p> <p>Da die Gabe von Transfusionen den Zweck verfolgt, die gestörte Hämatopoese und damit verbundene Komplikationen, wie beispielsweise Infektionen, auszugleichen, werden die Vorteile von Ivosidenib + Azacitidin in Hinblick auf die Transfusionsfreiheit durch weitere Analysen der Studie gestützt: So zeigt sich für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine Verbesserung der Hämatopoese (schnelle und dauerhafte Regeneration der Neutrophilen), eine Verbesserung der Infektionsraten und ein vermindertes Auftreten febriler Neutropenien.</p>	<p>Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit und vorgeschlagene Änderungen: Transfusionsfreiheit</u></p> <p>Die Gabe von Transfusionen schränkt den Alltag der Patienten stark ein, was zu einer deutlichen Erniedrigung der Lebensqualität führt. Darüber hinaus steigt durch diese invasive Behandlungsmethode das Risiko potenziell lebensbedrohlicher Nebenwirkungen für den Patienten, insbesondere das Risiko von Infektionen. In der Studie AGILE erfolgte eine systematische Erfassung der Transfusionen in der Studiendokumentation. Darüber hinaus erfolgte deren Verabreichung Patienten-individuell, was im Einklang mit der Deutschen Leitlinie steht (AWMF et al. 2020; DGHO 2023). Die Ergebnisse der Analysen zur Transfusionsfreiheit zeigen konsistente Effekte zwischen den Ereigniszeitanalysen für mindesten 24 Wochen Transfusionsfreiheit und den ursprünglichen in der Studie geplanten Responderanalysen der Transfusionsfreiheit für mindestens 8 Wochen (Montesinos et al. 2022; Servier Deutschland GmbH 2023b). Beide Analysen zeigen einen statistisch und klinisch signifikanten, patientenrelevanten Vorteil unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. Der Endpunkt Transfusionsfreiheit ist daher für die Nutzenbewertung mit einem beträchtlichen Zusatznutzen für Ivosidenib heranzuziehen.</p>	<p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit werden unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten nur ergänzend dargestellt. Innerhalb der Personen mit einem Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Relativen Risiko eine Transfusion zu erhalten.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 28, Z. 32 – 37</p> <p>[...]</p> <p>S. 28, Z. 42 – 45</p>	<p><b>5. Umgang mit dem Ereignis „Tod“ bei den PRO-Instrumenten</b></p> <p>Nutzenbewertung G-BA: <i>„In die Ereigniszeitanalysen zu den PRO-Instrumenten „EORTC QLQ-C30“ und „EQ-5D-VAS“ in Modul 4 des Dossiers geht nicht nur die Verschlechterung des Werts um mindestens 10 bzw. 15 Punkte ein, sondern zusätzlich das Ereignis „Tod. Dies ist nicht sachgerecht, da es keine Daten dazu gibt, wie viele Ereignisse aufgrund von Tod in die Auswertungen eingehen. Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Lebensqualität können bei dieser Analyseart somit nicht unabhängig von dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ betrachtet werden. [...] Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zu den PRO „EORTC QLQ-C30“ und „EQ-5D-VAS“ (Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands / der Symptome / der Lebensqualität) sind aufgrund der Operationalisierung des Response-Kriteriums nicht geeignet.“</i></p> <p>Um auf die Anmerkung seitens des G-BA einzugehen, wurden für die Stellungnahme aktualisierte Ereigniszeitanalysen der PRO Endpunkte berechnet. In den neuen Analysen wurde „Tod“ nicht als Ereignis berücksichtigt (siehe Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6).</p>	<p>zu EORTC QLQ-C30</p> <p>In seiner Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer weitere Responderanalysen ohne das Ereignis „Tod“ vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ereigniszeitanalysen zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ivosidenib im Endpunkt Obstipation/Verstopfung. Für die anderen Endpunkte ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt werden hinsichtlich der Symptomatik keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin abgeleitet.</p> <p>zu EQ-5D-VAS</p> <p>In seiner Stellungnahme legte der pharmazeutische Unternehmer weitere Responderanalysen ohne das Ereignis „Tod“ vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Bezüglich des Gesundheitszustands liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse der aktualisierten Analysen sind weitgehend konsistent mit den ursprünglichen Analysen im Dossier. So zeigt sich eine signifikante Verbesserung der Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bei der Skala Verstopfung um mindestens 10 Punkte um 47 % von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,31; 0,89], p=0,0162). Ebenfalls wird eine signifikante Verbesserung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bei der Skala emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte um 42 % von Ivosidenib im Vergleich zum Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,35; 0,96], p=0,0327) erreicht. Für alle anderen Skalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für den EQ-5D VAS zeigt sich ein eindeutiger Trend zum Vorteil von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR [95 %-KI]: 0,60 (0,35, 1,02), p=0,0587).</p> <p>Diese Ergebnisse sind von besonderer Qualität, da es sich bei Ivosidenib + Azacitidin um eine Add-on Therapie handelt, welche mit der Monotherapie verglichen wird. Durch eine Add-on Therapie wären per se Effekt zuungunsten der Kombinations-Intervention zu</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwarten. Der Vorteil in vielen Punkten der Lebensqualität zeigt erneut die hohe Wirksamkeit in Verbindung mit verbesserter Lebensqualität bei der Therapie mit Ivosidenib + Azacitidin und somit den unschätzbaren Stellenwert für die Patienten.</p> <p><u>Fazit und vorgeschlagene Änderungen: Umgang mit dem Ereignis „Tod“ bei den PRO-Instrumenten</u></p> <p>Die Ergebnisse der aktualisierten Analysen zeigen klare und patientenrelevante Vorteile für Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin in den Endpunkten Verstopfung und emotionale Funktion. Der Endpunkt Symptomatik und Lebensqualität ist daher für die Nutzenbewertung mit einem bis zu beträchtlichen Zusatznutzen zu berücksichtigen und unterstreicht neben der bisher unerreichten Verbesserung im Gesamtüberleben, den patientenrelevanten Vorteil von Ivosidenib.</p>	<p>Die aktualisierten Ereigniszeitanalysen der PRO Endpunkte werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p>
S. 9, Z. 11 – 14	<p><b>6. Berechnung der Jahrestherapiekosten</b></p> <p>Nutzenbewertung IQWiG: „Für Azacitidin gibt der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 2 Nachkommastellen gerundet an und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf</p>	<p>Die Ausführungen zur angepassten Herleitung bezüglich der Jahrestherapiekosten werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[...]</p> <p>S. 9, Z. 26 – 27</p> <p>S. 10, Z. 2–7</p>	<p><i>Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine geringfügig niedrigere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. [...]</i></p> <p><i>Bei einer niedrigeren Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) ergibt sich ein geringfügig niedrigerer Verbrauch als vom pU angegeben.“</i></p> <p><i>„Der pU veranschlagt für Ivosidenib 1-malig Kosten in Höhe von 77,91 € für den IDH1-R132-Test unter Zugrundelegung der Ziffer gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs 19453. Es ist möglich, dass der IDH1-R132-Test für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig von Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status von IDH1-R132 bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.“</i></p> <p>Bei einer Rundung der Behandlungstage auf eine Nachkommastelle ergeben sich 91,0 Behandlungstage. Der Jahresverbrauch ergibt sich als 13.035,75 mg (= 91,0 × 143,25 mg; 91,0 Durchstechflaschen à 150 mg). Bei einem Preisstand vom 15.04.2023 ergeben sich für Azacitidin Arzneimittelkosten von 55.115,97 € und Kosten GKV-Zusatzleistungen nach der Hilfstaxe von 9.100,0 €. Somit ergeben sich folgende Gesamtkosten:</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p><b>Tabelle 3: Jahrestherapiekosten</b></p> <table border="1" data-bbox="291 510 1171 855"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 510 510 571">Wirkstoff</th> <th data-bbox="510 510 1171 571">Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 571 510 683">Ivosidenib</td> <td data-bbox="510 571 1171 683">1. Jahr: 201.970,60 Folgejahre: 201.892,69</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 683 510 743">Azacitidin</td> <td data-bbox="510 683 1171 743">64.215,97</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 743 510 855">Summe:</td> <td data-bbox="510 743 1171 855">1. Jahr: 266.186,57 Folgejahre: 266.108,66</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 919 1171 1126">Es kann zutreffen, 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 266.108,66 €.</p> <p data-bbox="291 1142 1171 1222"><u>Fazit und vorgeschlagene Änderungen: Berechnung der Jahrestherapiekosten</u></p> <p data-bbox="291 1238 1171 1358">Servier bittet den G-BA um Berücksichtigung der oben genannten, angepassten Herleitung zu den Jahrestherapiekosten von Ivosidenib + Azacitidin.</p>	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Ivosidenib	1. Jahr: 201.970,60 Folgejahre: 201.892,69	Azacitidin	64.215,97	Summe:	1. Jahr: 266.186,57 Folgejahre: 266.108,66	
Wirkstoff	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro									
Ivosidenib	1. Jahr: 201.970,60 Folgejahre: 201.892,69									
Azacitidin	64.215,97									
Summe:	1. Jahr: 266.186,57 Folgejahre: 266.108,66									

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>7. Gesamtfazit Stellungnahme Servier</b></p> <p>Die Behandlung mit Ivosidenib zeigt eine erhebliche, bis dato nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens auf 29,3 Monaten (im Vergleich zu 7,9 Monaten unter Azacitidin Monotherapie) in der Indikation AML (unfit). Dies stellt einen Paradigmen-Wechsel bei der Behandlung von IDH1-mutierten Patienten dar.</p> <p>Darüber hinaus zeigt Ivosidenib große und patientenrelevante Vorteile in den Endpunkten EFS, CR und Transfusionsfreiheit über mindestens 8 bzw. 24 Wochen. Des Weiteren führt die Behandlung mit Ivosidenib zu einer Verringerung von Infektionen und Verbesserung verschiedener Aspekte der Lebensqualität. Dem gegenüber stehen keine negativen Sicherheitssignale oder Verschlechterungen der Lebensqualität, trotz eines Vergleiches einer Kombinationstherapie gegenüber einer Hintergrundtherapie. Diese Aspekte sind über den primären Datenschnitt und den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung konsistent. Die Ergebnisse der Studie sind dabei von höchster Aussagesicherheit und geringem Verzerrungspotenzial – die Gründe dafür wurden in dieser Stellungnahme ausführlich dargelegt.</p> <p>Diese beispiellose Verbesserung in der Behandlung von IDH1-mutierten AML-Patienten führten zur EMA-Zulassung von</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ivosidenib als Orphan Drug in der der Indikation AML und darüber hinaus zu einer unmittelbaren Aufnahme der Behandlungsoption Ivosidenib + Azacitidin in die relevante europäische ELN-Leitlinie und die Deutsche DGHO-Leitlinie (DGHO 2023; Döhner et al. 2022; EMA 2023).</p> <p>Bei einer AML handelt es sich um eine akute Erkrankung mit äußerst schlechter Prognose, speziell für Patienten, welche nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind. Für Patienten, welche an einer IDH1-mutierten AML leiden, stellt die Behandlung mit Ivosidenib einen Paradigmen-Wechsel ihrer Prognose und Lebensqualität dar. Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin in der vorliegenden Indikation ein erheblicher Zusatznutzen.</p>	<p>In der Gesamtschau wird für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.</p>

### Literaturverzeichnis

1. Adeva J. 2022. *Current development and future perspective of IDH1 inhibitors in cholangiocarcinoma*. Liver Cancer International 3 (1), S. 17–31.

2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH) 2020. *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen: Langversion 1.3 – Februar 2020*. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf), abgerufen am: 24.04.2023.
3. Bullinger L., Döhner K. und Döhner, Hartmut 2017. *Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 35 (9), S. 934–946.
4. Cerchione C., Romano A., Daver N., DiNardo C., Jabbour E. J., Konopleva M., Ravandi-Kashani F., Kadia T., Martelli M. P., Isidori A., Martinelli G. und Kantarjian, Hagop 2021. *IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia*. Frontiers in oncology 11 (639387), S. 1–9.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2023. *Akute Myeloische Leukämie (AML)*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 30.10.2023.
6. DiNardo C. D., Jonas B. A., Pullarkat V., Thirman M. J., Garcia J. S., Wei A. H., Konopleva M., Döhner H., Letai A., Fenaux P., Koller E., Havelange V., Leber B., Esteve J., Wang J., Pejsa V., Hájek R., Porkka K., Illés Á., Lavie D., Lemoli R. M., Yamamoto K., Yoon S.-S., Jang J.-H., Yeh S.-P., Turgut M., Hong W.-J., Zhou Y., Potluri J. und Pratz, Keith W. 2020. *Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia*. The New England journal of medicine 383 (7), S. 617–629.
7. DiNardo C. D., Stein A. S., Stein E. M., Fathi A. T., Frankfurt O., Schuh A. C., Döhner H., Martinelli G., Patel P. A., Raffoux E., Tan P., Zeidan A. M., Botton S. de, Kantarjian H. M., Stone R. M., Frattini M. G., Lersch F., Gong J., Gianolio D. A., Zhang V., Franovic A., Fan B., Goldwasser M., Daigle S., Choe S., Wu B., Winkler T. und Vyas, Paresch 2021. *Mutant Isocitrate Dehydrogenase 1 Inhibitor Ivosidenib in Combination With Azacitidine for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 39 (1), S. 57–65.
8. Döhner H., Wei A. H., Appelbaum F. R., Craddock C., DiNardo C. D., Dombret H., Ebert B. L., Fenaux P., Godley L. A., Hasserjian R. P., Larson R. A., Levine R. L., Miyazaki Y., Niederwieser D., Ossenkoppele G. J., Röllig C., Sierra J., Stein E. M., Tallman M. S., Tien H.-F., Wang J., Wierzbowska A. und Löwenberg, Bob 2022. *Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN*. Blood 140 (12), S. 1345-1377.
9. Europäische Kommission 2023a. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tibsovo - Ivosidenib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des*

- Europäischen Parlaments und des Rates: C(2023)3129 (final)*. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec\\_158820\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf), abgerufen am: 10.05.2023.
10. Europäische Kommission 2023b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Tibsovo. Stand: 05/2023*. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/anx\\_158820\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/anx_158820_de.pdf), abgerufen am: 10.05.2023.
11. European Medicines Agency (EMA) 2023. *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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf), abgerufen am: 13.05.2023.
12. FDA 2021. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION TIBSOVO (ivosidenib tablets)*. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/211192\\_s008lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211192_s008lbl.pdf), abgerufen am: 11.05.2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Tragende Gründe: zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-696\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG.pdf), abgerufen am: 24.04.2023.
14. Heuser M., Fernandez C., Hauch O., Klibanov O. M., Chaudhary T. und Rives, Vincent 2023. *Therapies for acute myeloid leukemia in patients ineligible for standard induction chemotherapy: a systematic review*. Future oncology (London, England) 19 (11), S. 789–810.
15. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 2023. *Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®). Leitfaden MedDRA Version 26.0. März 2023*. Verfügbar unter: [https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_26\\_0\\_German.pdf](https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_26_0_German.pdf), abgerufen am: 25.10.2023.
16. Middeke J. M., Metzeler K. H., Röllig C., Krämer M., Eckardt J.-N., Stasik S., Greif P. A., Spiekermann K., Rothenberg-Thurley M., Krug U., Braess J., Krämer A., Hochhaus A., Brümmendorf T. H., Naumann R., Steffen B., Einsele H., Schaich M., Burchert A., Neubauer A., Görlich D., Sauerland C., Schäfer-Eckart K., Schliemann C., Krause S. W., Hänel M., Frickhofen N., Noppeney R., Kaiser U., Kaufmann M., Kunadt D., Wörmann B., Sockel K., Bonin M. von, Herold T., Müller-Tidow C., Platzbecker U., Berdel W. E., Serve H., Baldus C. D., Ehninger G., Schetelig J., Hiddemann W., Bornhäuser M., Stölzel F. und Thiede, Christian 2022. *Differential impact of IDH1/2 mutational subclasses on outcome in adult AML: results from a large multicenter study*. Blood advances 6 (5), S. 1394–1405.

17. Montesinos P., Recher C., Vives S., Zarzycka E., Wang J., Bertani G., Heuser M., Calado R. T., Schuh A. C., Yeh S.-P., Daigle S. R., Hui J., Pandya S. S., Gianolio D. A., Botton S. de und Döhner, Hartmut 2022. *Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia*. The New England journal of medicine 386 (16), S. 1519–1531.
18. National Institutes of Health (NIH) 2010. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Redesign and Life Cycle Management*. Verfügbar unter: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/Documentation/CTCAE\\_Governance\\_2010-03-11.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Documentation/CTCAE_Governance_2010-03-11.pdf), abgerufen am: 31.10.2023.
19. Pirozzi C. J. und Yan, Hai 2021. *The implications of IDH mutations for cancer development and therapy*. Nature reviews. Clinical oncology 18 (10), S. 645–661.
20. Pollyea D. A., Altman J. K., Bhatt V. R. et al. 2023. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia* Version 3.2022.
21. Popovici-Muller J., Lemieux R. M., Artin E., Saunders J. O., Salituro F. G., Travins J., Cianchetta G., Cai Z., Zhou D., Cui D., Chen P., Straley K., Tobin E., Wang F., David M. D., Penard-Lacronique V., Quivoron C., Saada V., Botton S. de, Gross S., Dang L., Yang H., Utley L., Chen Y., Kim H., Jin S., Gu Z., Yao G., Luo Z., Lv X., Fang C., Yan L., Olaharski A., Silverman L., Biller S., Su S.-S. M. und Yen, Katharine 2018. *Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers*. ACS medicinal chemistry letters 9 (4), S. 300–305 (Article available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsmchemlett.7b00421>, further permission related to the material excerpted should be directed to the ACS).
22. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=9F39410A8326AAD41D63A5B29EC4B75A.internet101?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9F39410A8326AAD41D63A5B29EC4B75A.internet101?__blob=publicationFile), abgerufen am: 23.04.2023.
23. Servier Deutschland GmbH 2023a. *Datenanalysen der Studie AGILE zur Stellungnahme. Data on File*.
24. Servier Deutschland GmbH 2023b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®): Modul 4 A: 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*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6850/2023\\_07\\_13\\_Modul4A\\_Ivosidenib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6850/2023_07_13_Modul4A_Ivosidenib.pdf), abgerufen am: 30.10.2023.
25. The European Parliament und the Council of the European Union 2000. *Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities*.

## Anlage I Aktualisierte Analysen zu PRO-Endpunkten für den primären Datenschnitt vom 18.03.2021

Tabelle 4: Ergebnisse für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 – Fatigue</b>					
42/72 (58,3)	1,1 [0,7; 2,1]	46/74 (62,2)	1,0 [0,7; 1,4]	0,81 [0,51; 1,26]	0,3428
<b>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen</b>					
37 (51,4)	1,5 [1,0; 16,7]	33 (44,6)	1,5 [1,0; 13,4]	1,04 [0,64; 1,70]	0,8747
<b>EORTC QLQ-C30 – Schmerzen</b>					
37 (51,4)	2,3 [1,6; 10,1]	34 (45,9)	1,9 [1,2; 4,3]	0,91 [0,56; 1,47]	0,6893
<b>EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe</b>					
30 (41,7)	21,5 [1,1; NE]	32 (43,2)	2,2 [1,5; 5,6]	0,91 [0,54; 1,54]	0,7218
<b>EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit</b>					
42 (58,3)	1,5 [1,0; 3,7]	33 (44,6)	4,0 [1,6; 6,2]	1,37 [0,85; 2,22]	0,1989
<b>EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust</b>					
36 (50,0)	1,9 [1,0; NE]	39 (52,7)	1,4 [1,0; 2,1]	0,75 [0,46; 1,22]	0,2391
<b>EORTC QLQ-C30 – Verstopfung</b>					
32 (44,4)	7,0 [1,6; 19,3]	37 (50,0)	1,4 [0,6; 3,8]	0,53 [0,31; 0,89]	0,0162
<b>EORTC QLQ-C30 – Diarrhö</b>					
23 (31,9)	20,4 [7,7; NE]	25 (33,8)	6,2 [3,8; NE]	0,69 [0,38; 1,25]	0,2195

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<p>Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Symptome = (Datum der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Symptome – Randomisierungsdatum + 1) / 30,4375. „Tod“ wird nicht als Ereignis betrachtet.</p> <p>Patienten ohne dokumentierte klinisch bedeutsame Verschlechterung werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert. Patienten ohne PRO-Messung zu Beginn der Studie werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten ohne PRO-Messung nach der Baseline werden zum Zeitpunkt der Baseline zensiert.</p> <p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p> <p>Quelle: Servier Deutschland GmbH 2023a</p>					

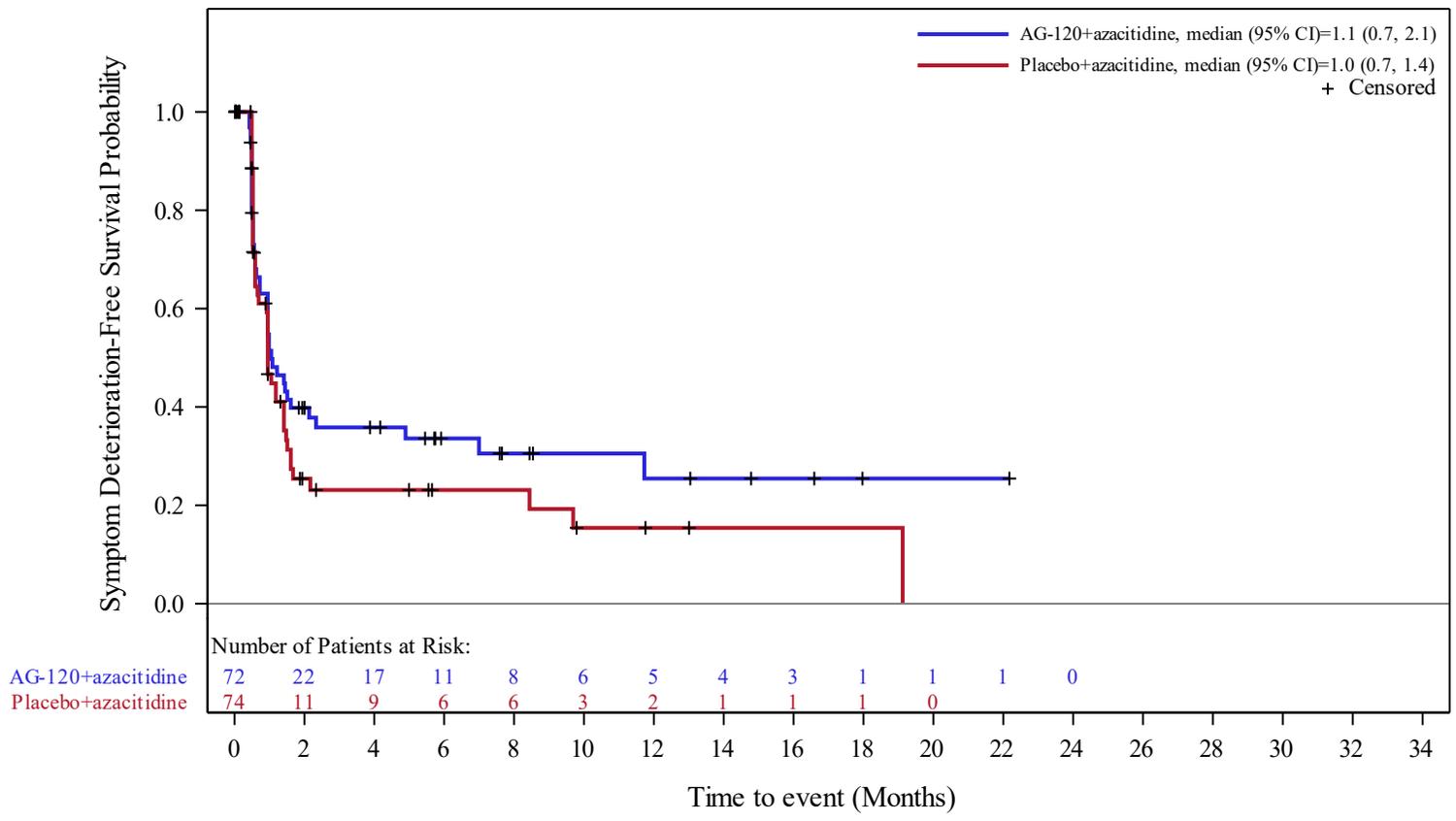


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

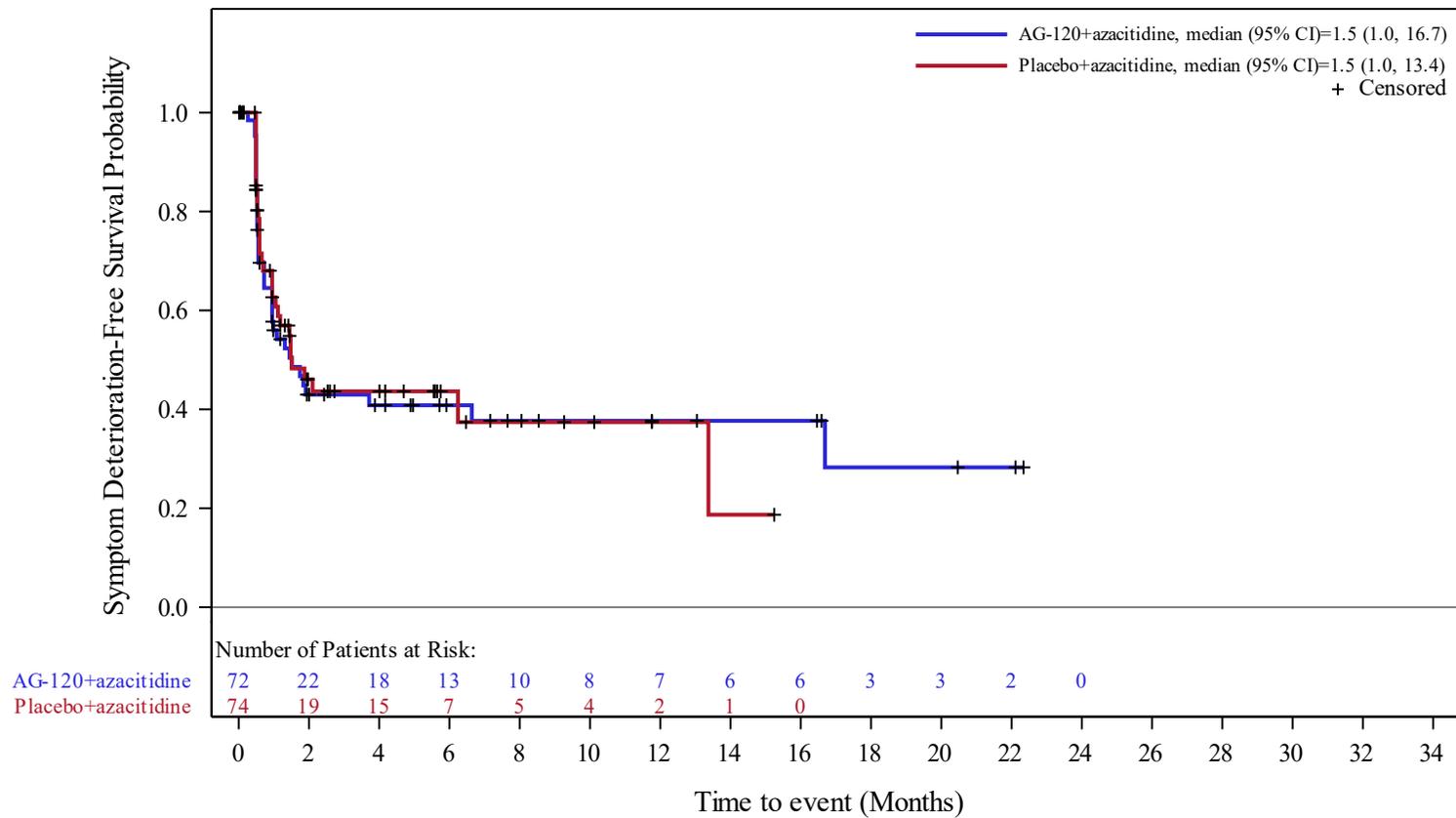


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

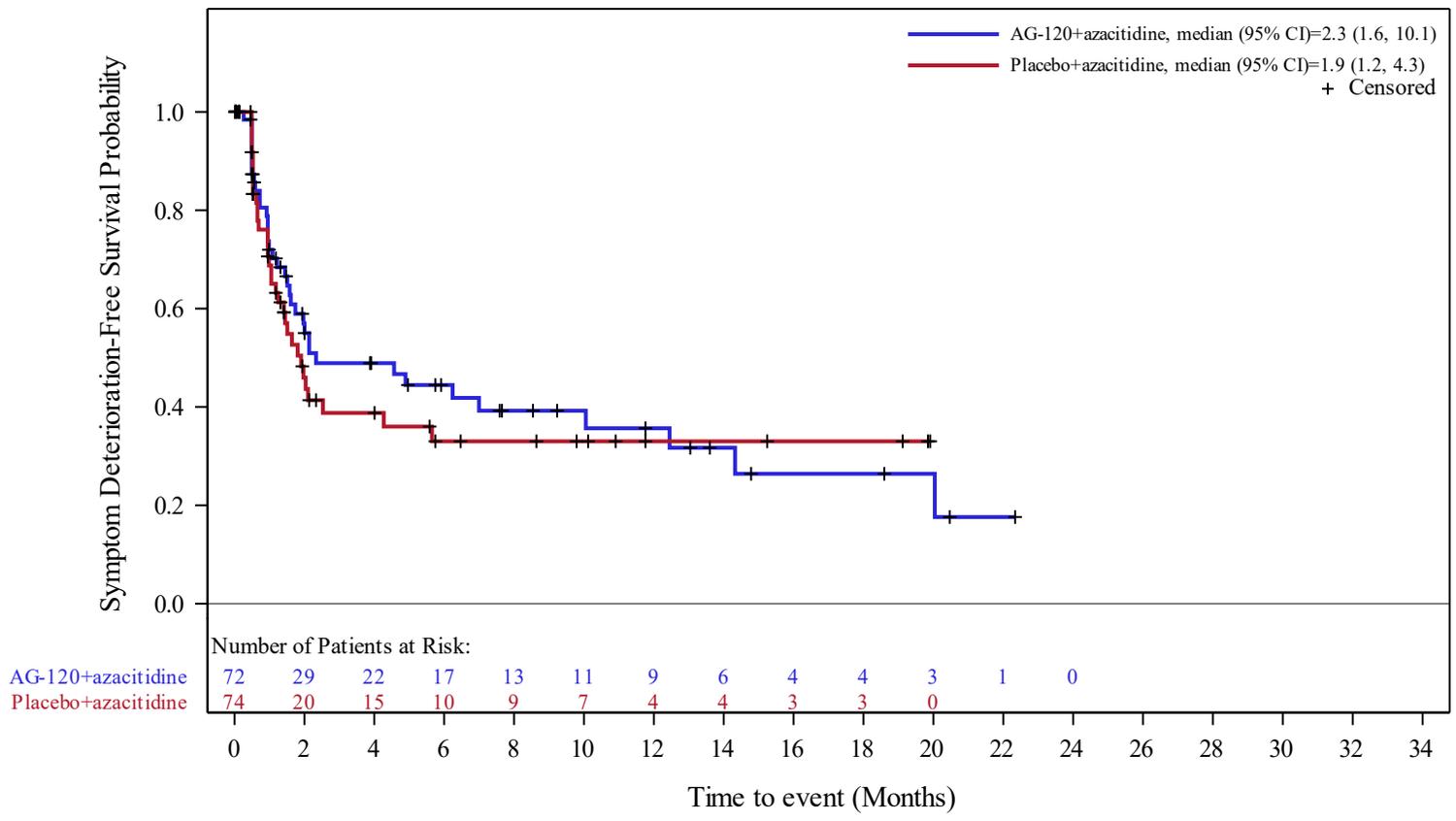


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schmerzen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

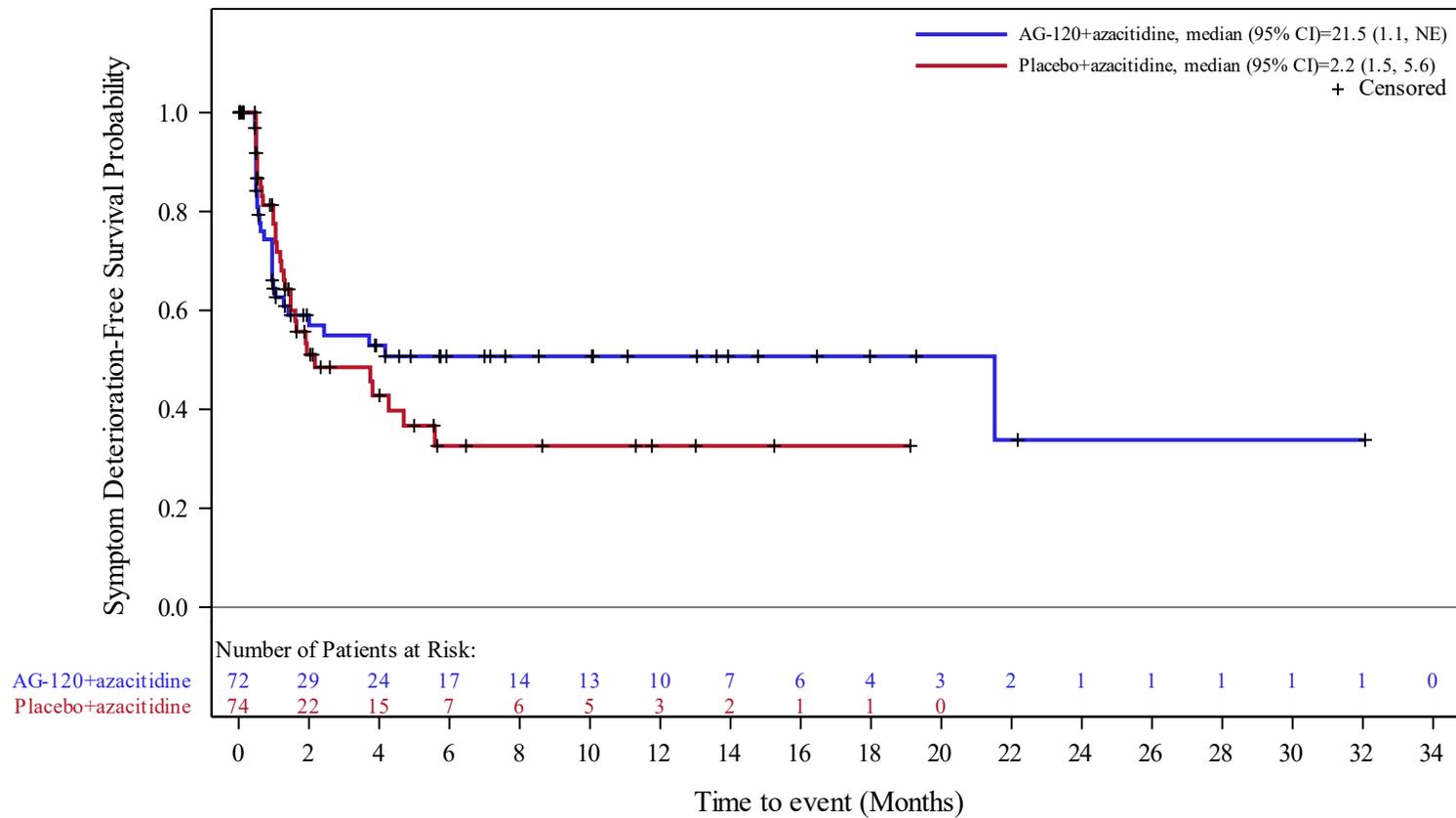


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

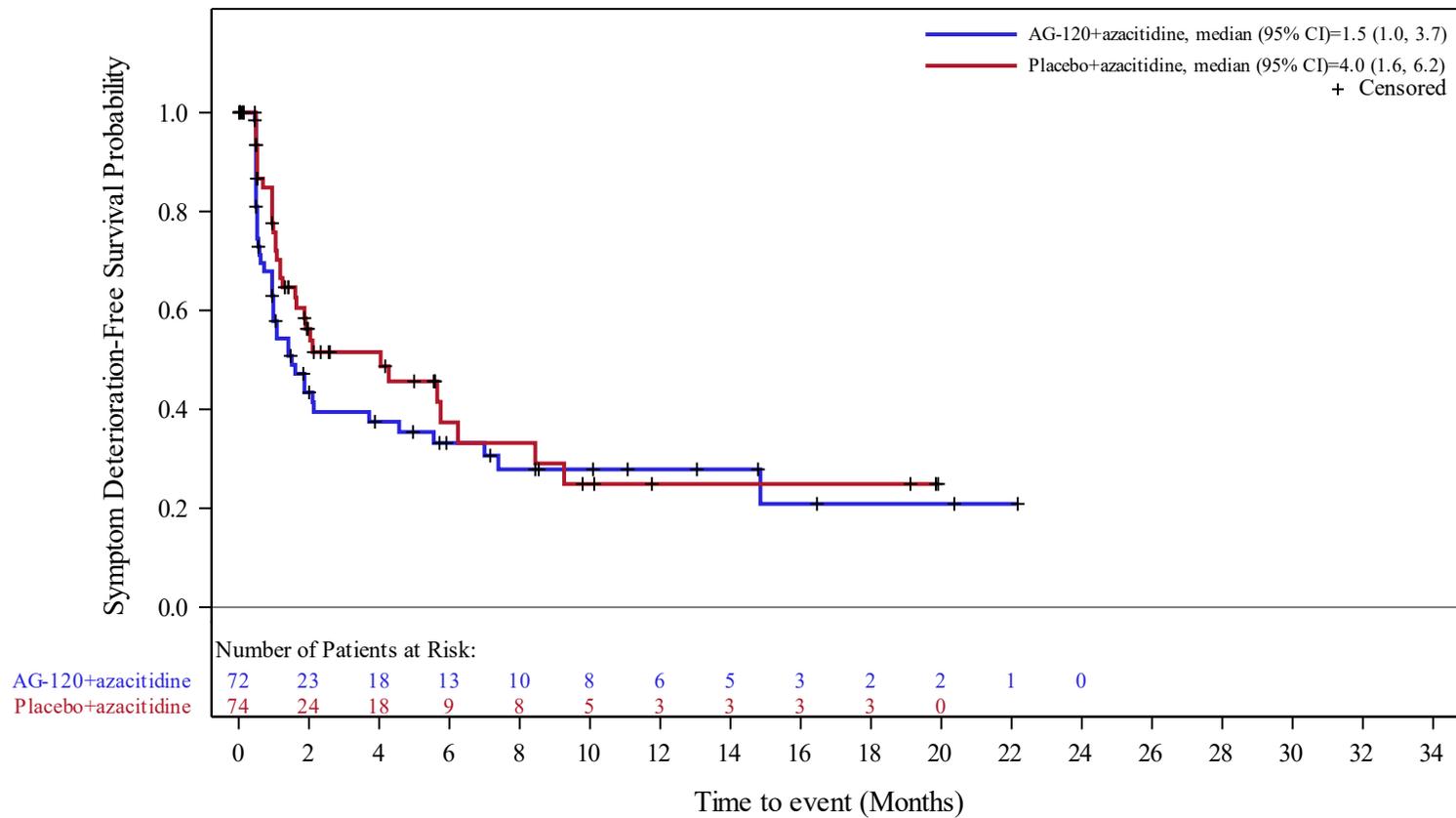


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

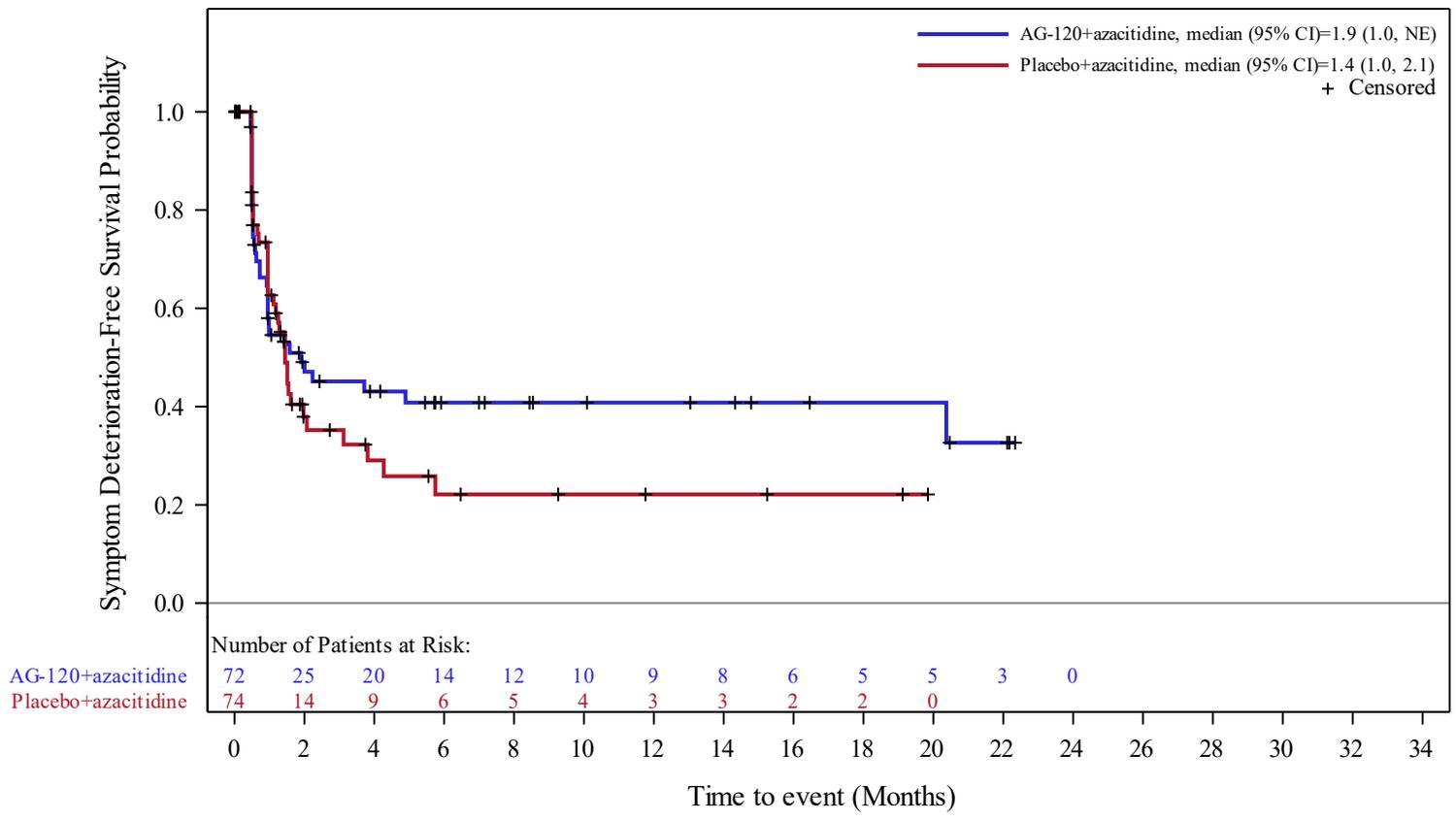


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

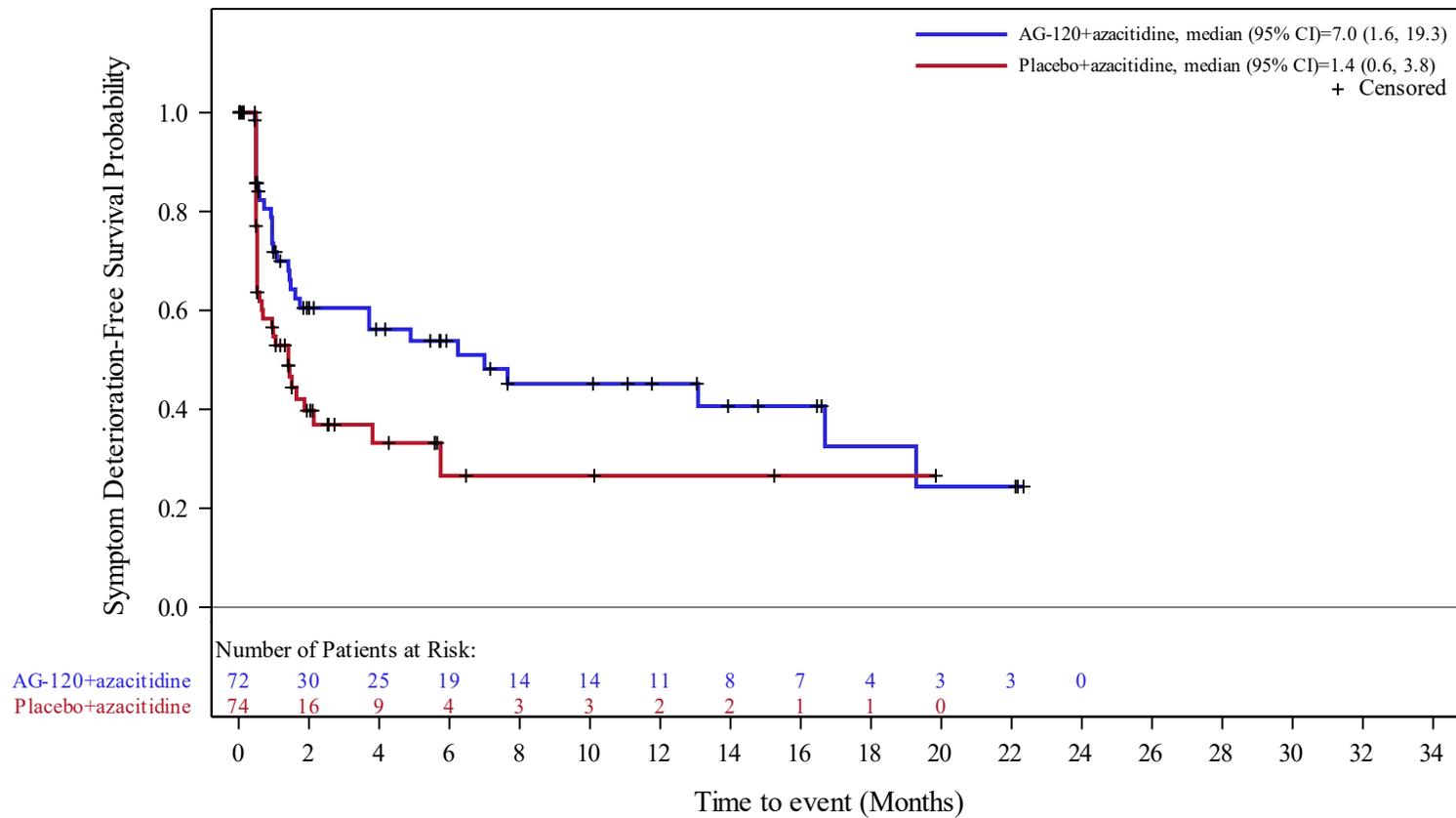


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Verstopfung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

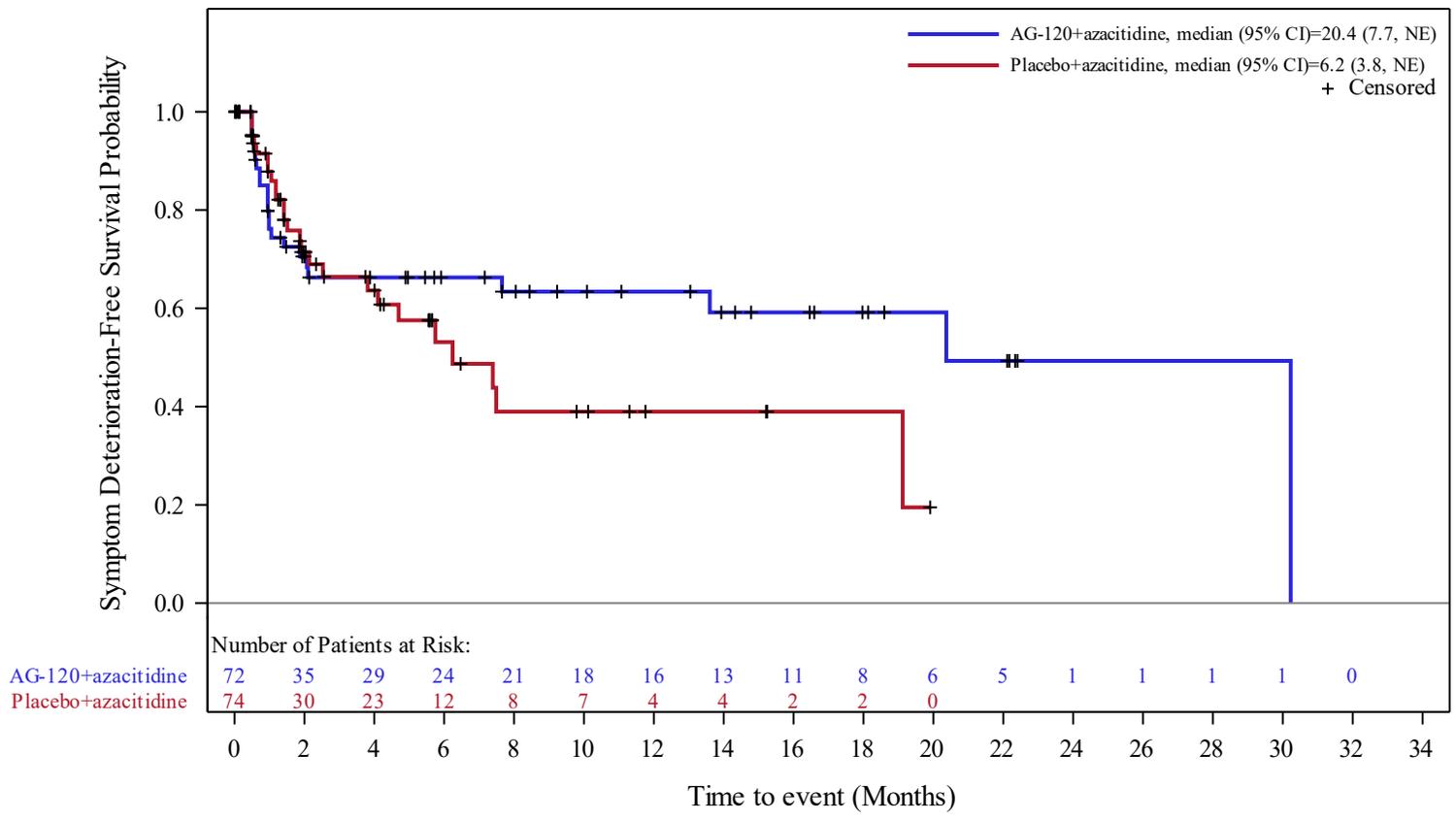


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Diarrhö zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

Tabelle 5: Ergebnisse für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</b>					
<b>EQ-5D VAS</b>					
26 (36,1)	NE [1,9; NE]	35 (47,3)	1,7 [1,1; 8,4]	0,60 [0,35; 1,02]	0,0587
<p>Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS = (Datum der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung der EQ-5D VAS – Randomisierungsdatum + 1) / 30,4375. „Tod“ wird nicht als Ereignis betrachtet.</p> <p>Patienten ohne dokumentierte klinisch bedeutsame Verschlechterung werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert. Patienten ohne PRO-Messung zu Beginn der Studie werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten ohne PRO-Messung nach der Baseline werden zum Zeitpunkt der Baseline zensiert.</p> <p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quelle: Servier Deutschland GmbH 2023a</p>					

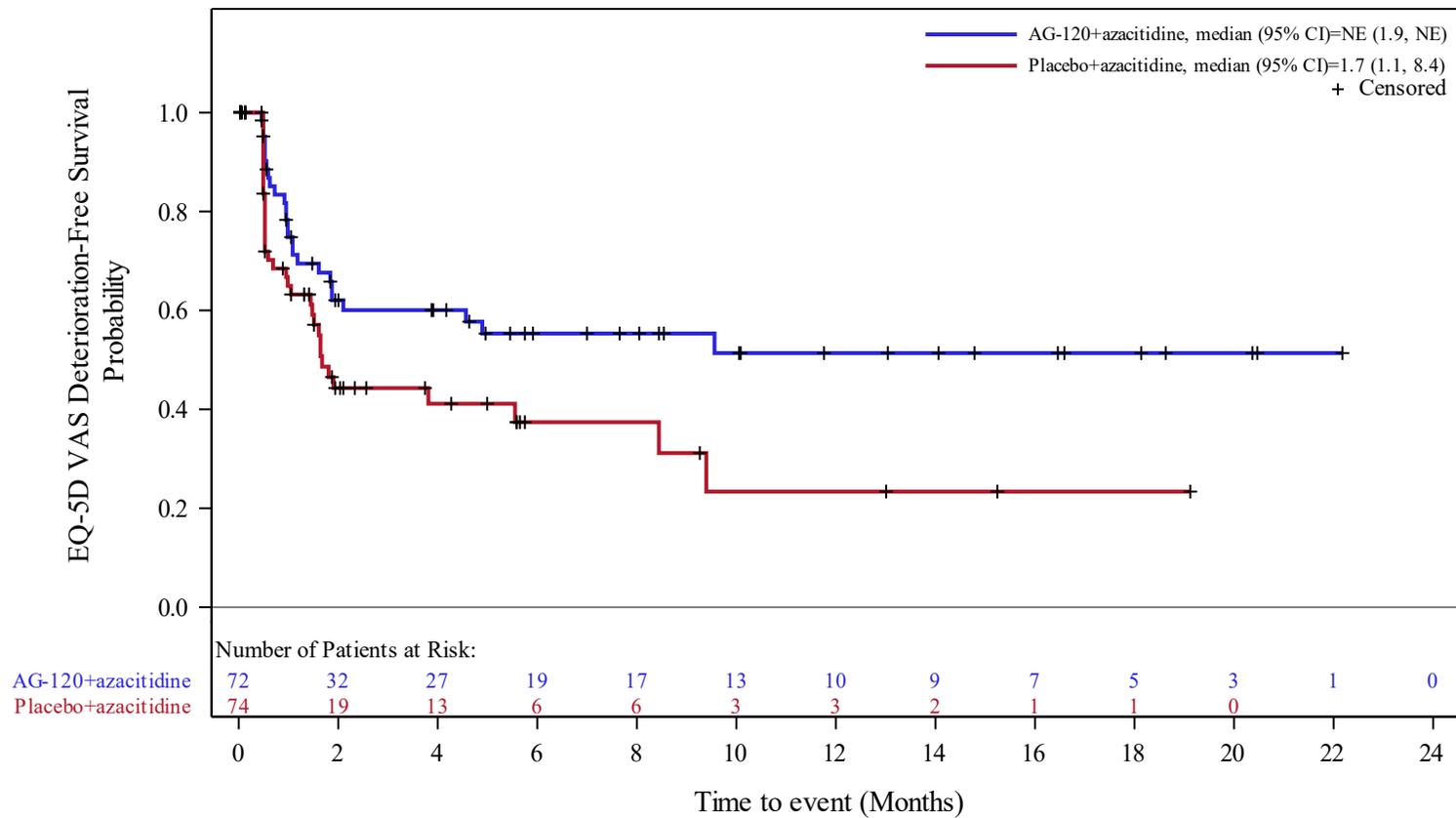


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

Tabelle 6: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion</b>					
45 (62,5)	1,0 [0,6; 1,9]	44 (59,5)	1,4 [1,0; 2,2]	1,13 [0,72; 1,77]	0,5967
<b>EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion</b>					
43 (59,7)	1,1 [1,0; 1,6]	43 (58,1)	1,4 [1,1; 2,0]	1,05 [0,67; 1,63]	0,8429
<b>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion</b>					
40 (55,6)	1,4 [0,7; 7,0]	43 (58,1)	1,4 [1,0; 1,9]	0,84 [0,53; 1,34]	0,4680
<b>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion</b>					
33 (45,8)	9,9 [1,4; 15,7]	42 (56,8)	1,4 [1,0; 3,7]	0,58 [0,35; 0,96]	0,0327
<b>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion</b>					
44 (61,1)	1,0 [0,6; 1,5]	44 (59,5)	1,2 [0,7; 1,4]	1,11 [0,71; 1,73]	0,6519
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus</b>					
42 (58,3)	1,3 [0,9; 2,1]	36 (48,6)	1,5 [1,0; 7,5]	1,11 [0,69; 1,78]	0,6587

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<p>Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus = (Datum der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus – Randomisierungsdatum + 1) / 30,4375. „Tod“ wird nicht als Ereignis betrachtet.</p> <p>Patienten ohne dokumentierte klinisch bedeutsame Verschlechterung werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung zensiert. Patienten ohne PRO-Messung zu Beginn der Studie werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten ohne PRO-Messung nach der Baseline werden zum Zeitpunkt der Baseline zensiert.</p> <p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p> <p>Quelle: Servier Deutschland GmbH 2023a</p>					

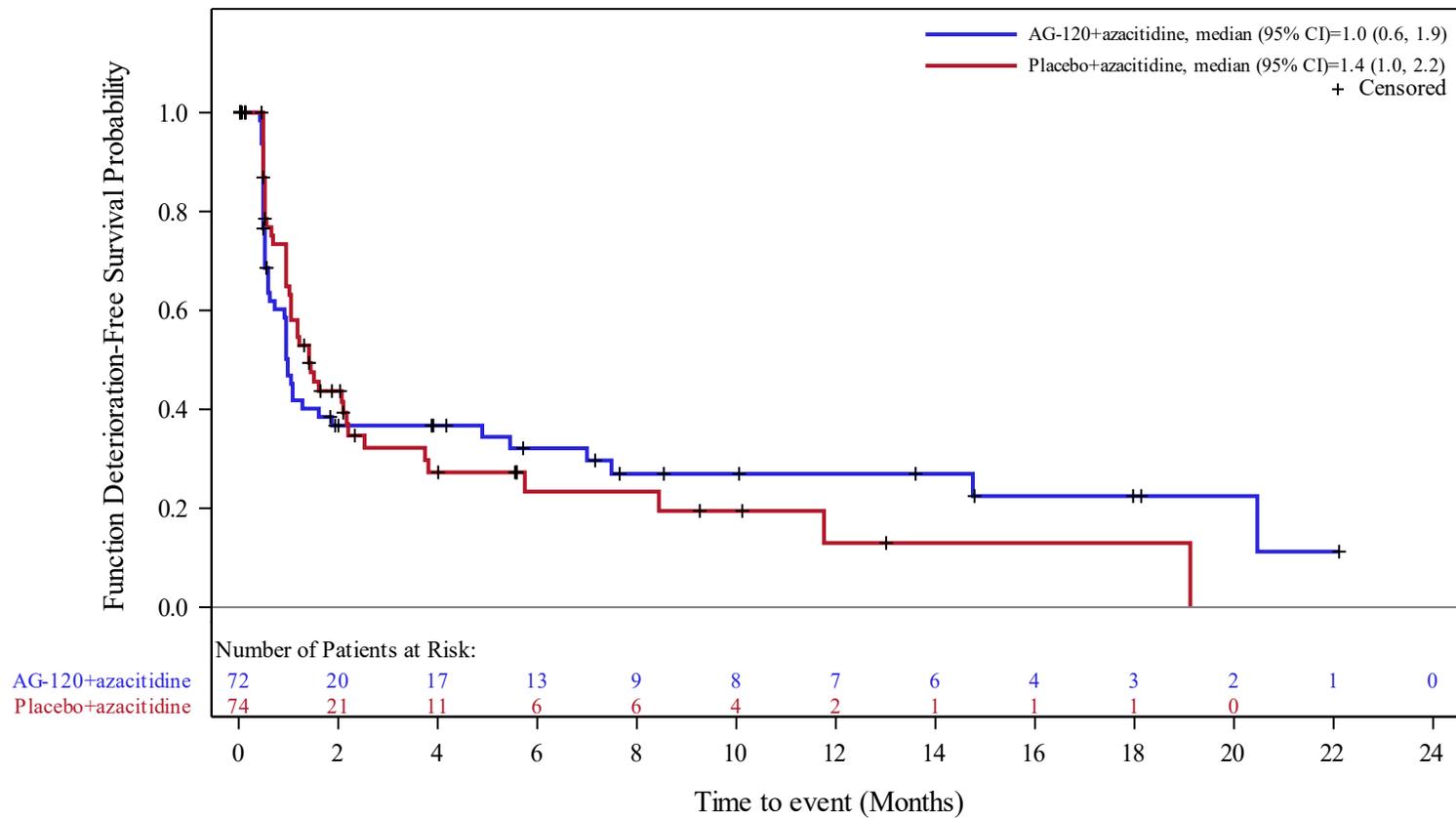


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

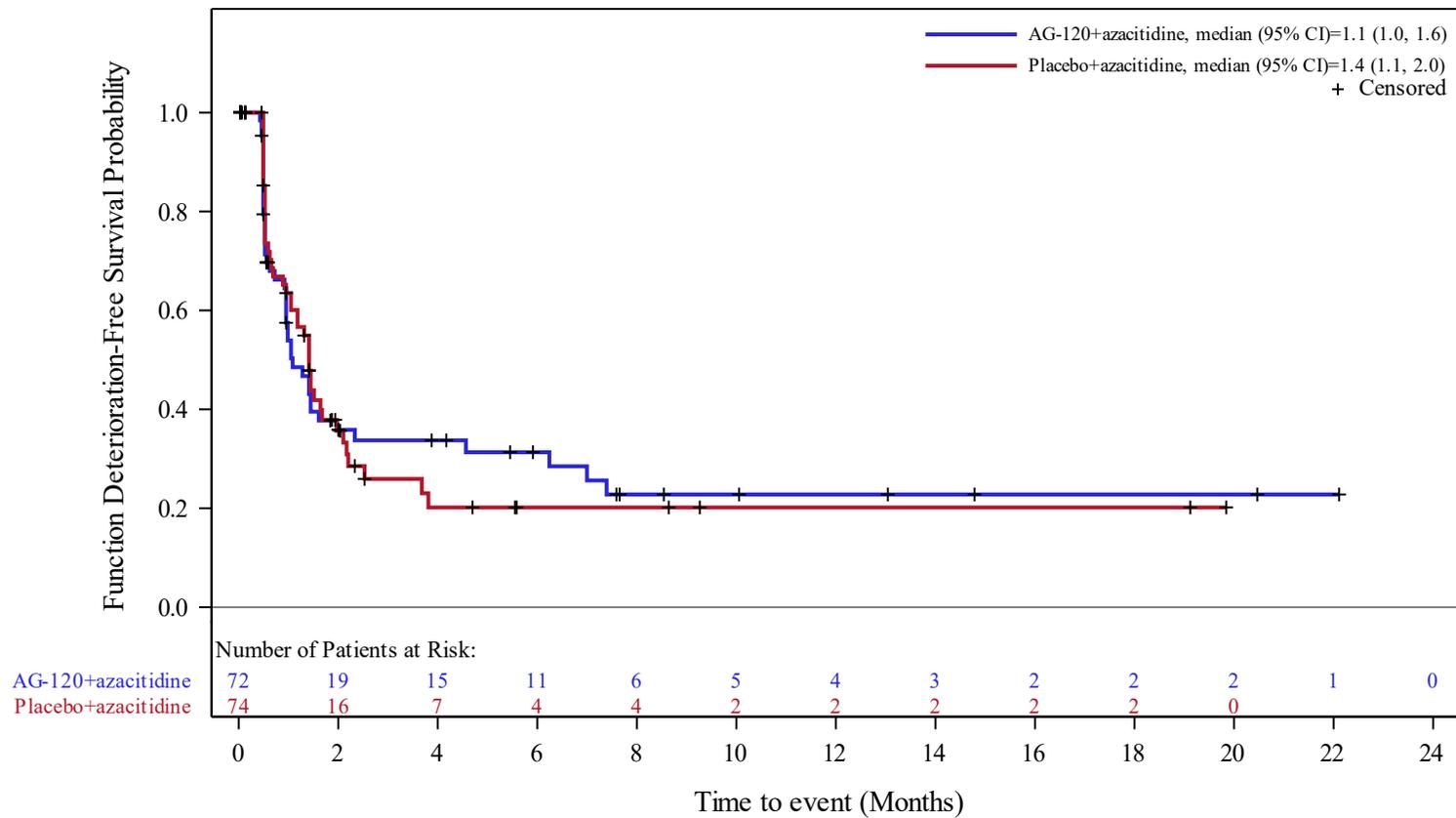


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

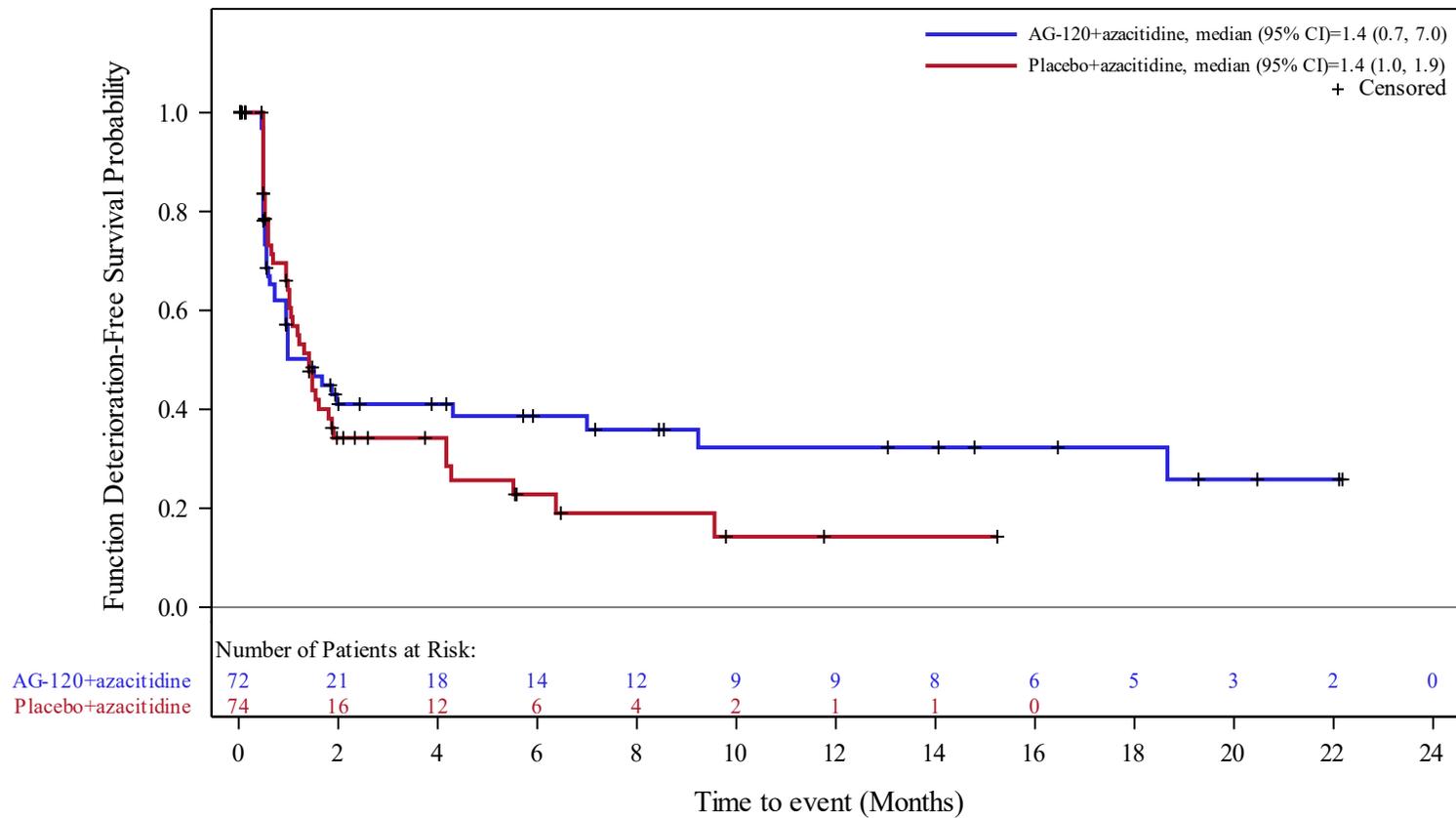


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

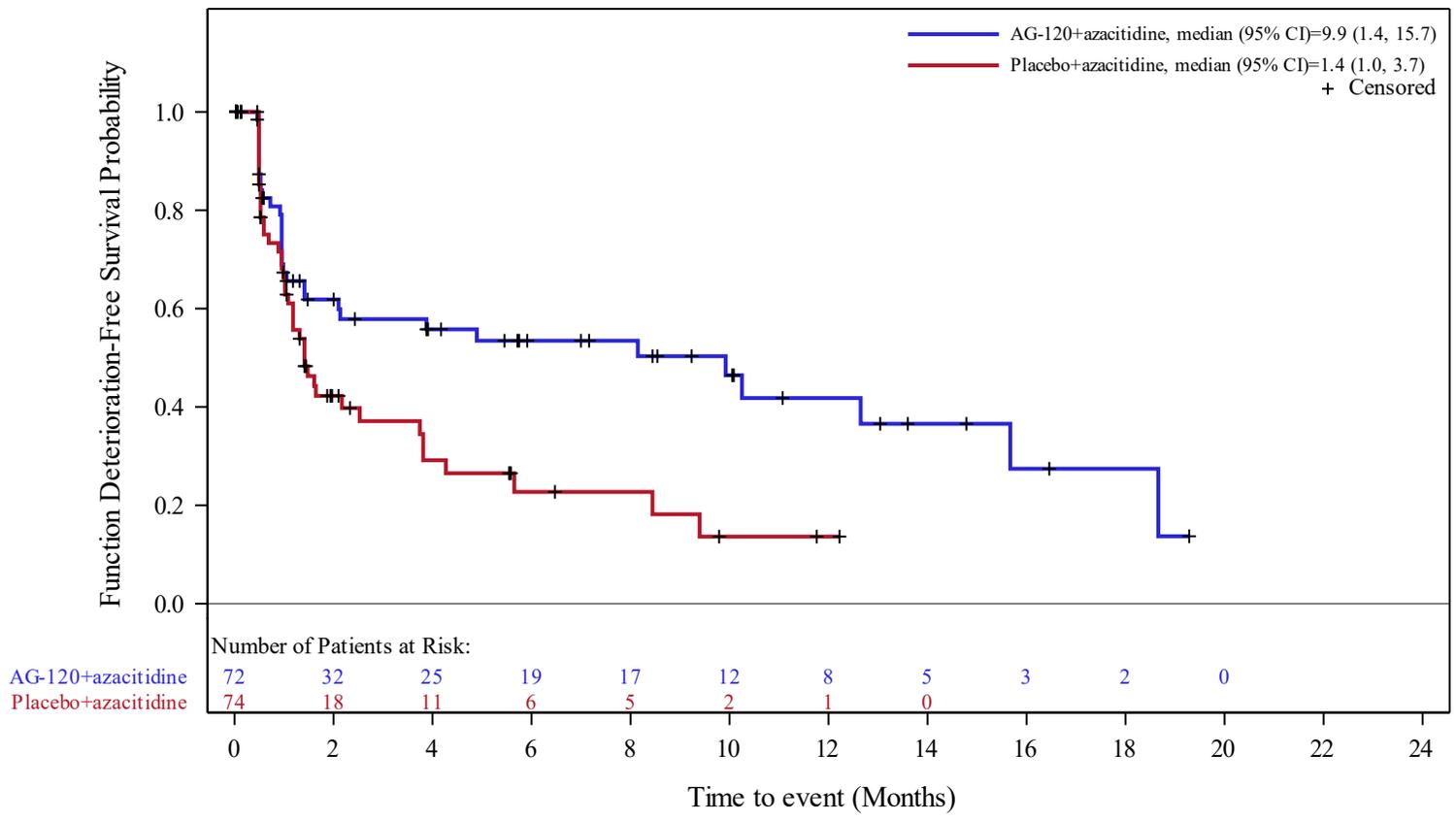


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

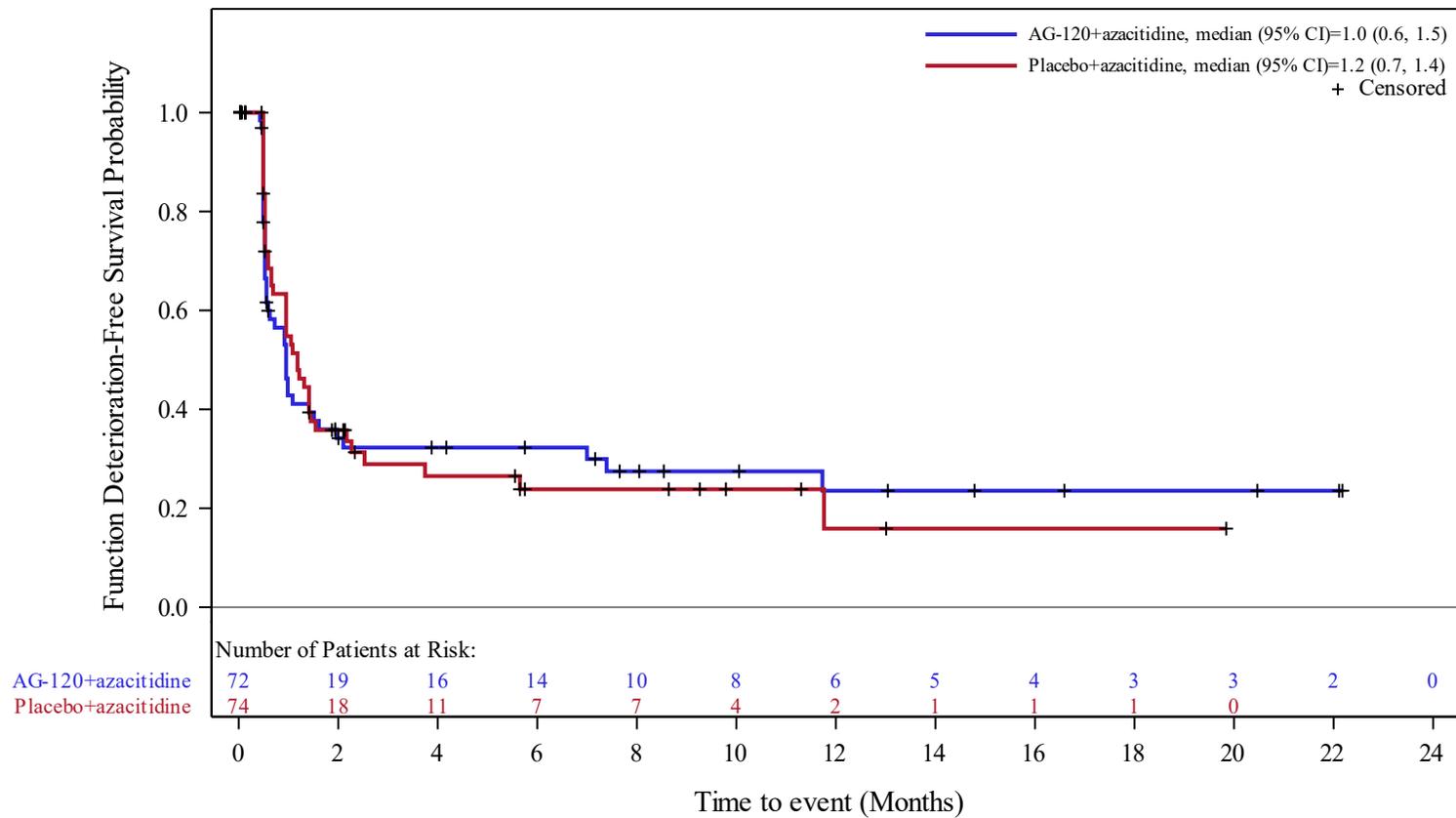


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

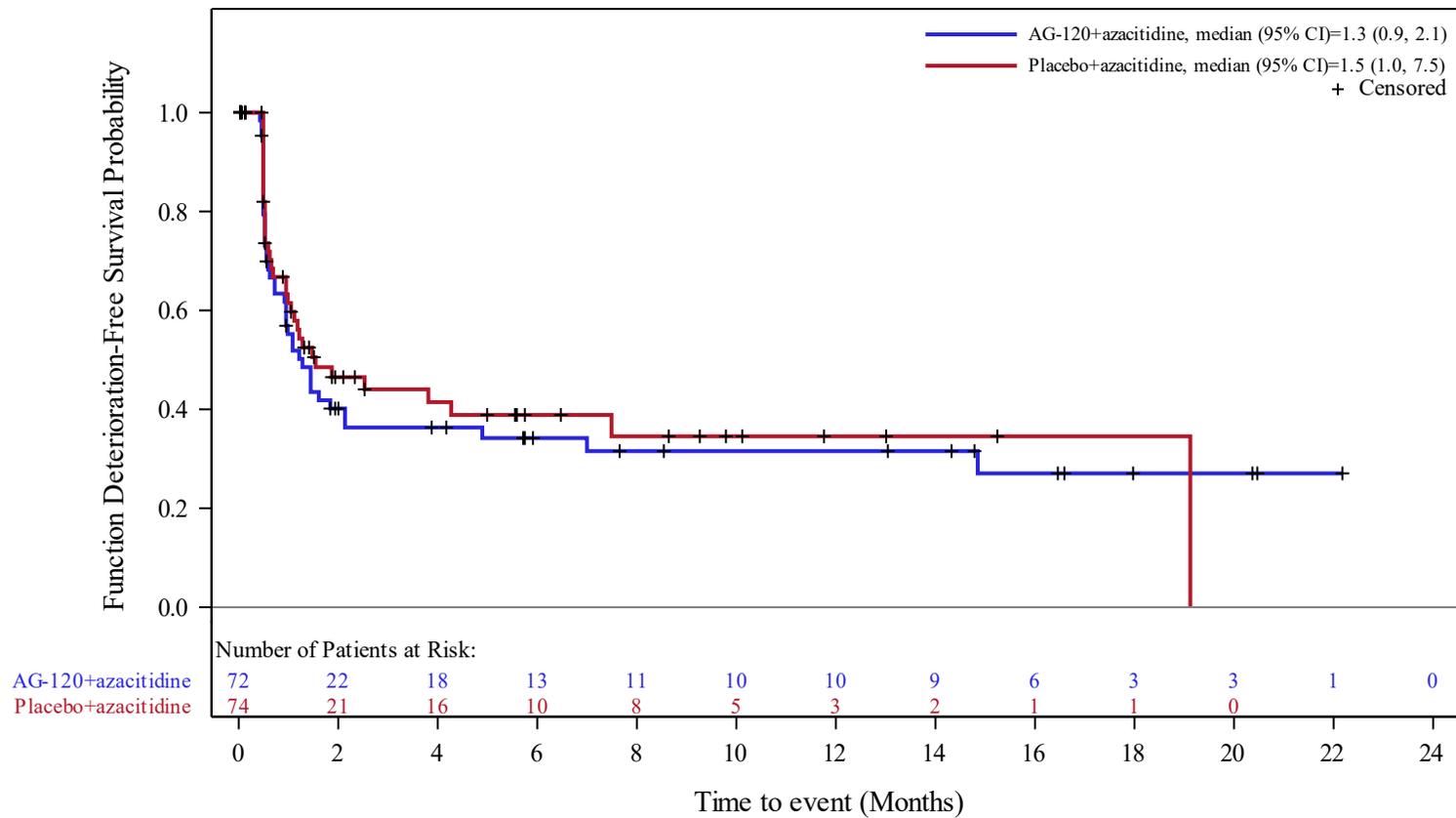


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Servier Deutschland GmbH 2023a)

ich

## 5.2 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	01.11.2023
Stellungnahme zu	Ivosidenib / Tibsovo
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.10.2023 seine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ivosidenib (Tibsovo®) veröffentlicht. Für die vorliegende Stellungnahme ist folgende Zulassung relevant:</p> <p>Ivosidenib (Tibsovo®) ist in der EU zugelassen in Kombination mit Azacitidin 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.</p> <p><i>Orphan Status</i></p> <p>Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigte im Rahmen der Erstzulassung in Europa den Orphan Status für Ivosidenib in der AML. Die Entscheidung basiert zunächst auf der randomisierten Zulassungsstudie AGILE, anhand derer das COMP den signifikanten Vorteil gegenüber Azacitidin im Sinne einer verbesserten Wirksamkeit von Ivosidenib plus Azacitidin für das zugelassene Anwendungsgebiet in den Endpunkten Gesamtüberleben, vollständiges Ansprechen (CR, CR + CRh) und Gesamtansprechen (OR) als belegt wertet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin wurde als Orphan Drug zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind, zugelassen.</p> <p>Der Nutzenbewertung von Ivosidenib wird die laufende, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie AGILE zugrunde gelegt, in welcher Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin und Placebo in Kombination mit Azacitidin verglichen wird.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hervorzuheben ist zudem, dass die Orphan Designation für Ivosidenib in der AML im Orphan Maintenance Report vom 4.5.2023<sup>4</sup> bestätigt wurde, auch wenn im gleichen Anwendungsgebiet bereits zugelassene Therapieoptionen bestehen.</p> <p>Gemäß der EU-Orphan-Drug-Verordnung ist dies nur dann möglich, wenn das entsprechende Arzneimittel für Patienten von erheblichem Nutzen ("significant benefit") gegenüber der bereits zugelassenen Therapie ist.</p> <p>Folglich wurde mit der Erteilung der Zulassung ein erheblicher, patientenrelevanter Zusatznutzen für Ivosidenib festgestellt.</p> <p><i>Ergebnis der Nutzenbewertung</i></p> <p>In der Nutzenbewertung beschreibt der G-BA mehrere Endpunkte als prinzipiell patientenrelevant, bei denen Ivosidenib in Kombination mit Azactidin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Azacitidin-Monotherapie einen signifikanten Vorteil zeigt und die der pharmazeutische Unternehmer (pU) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen hat. Betrachtet wurde vom G-BA jeweils der Datenschnitt vom 30.6.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gesamtüberleben: 29,3 Monate vs. 7,9 Monate, HR 0,42 [0,27; 0,65]; <math>p &lt; 0,0001</math></li><li>• Transfusionsfreiheit &gt; 24 Wochen: RR 2,08 [1,27; 3,40]; <math>p = 0,002</math></li></ul>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. Das Ausmaß dieses Vorteils wird auch vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als eine erhebliche Verbesserung im Gesamtüberleben bewertet.</p> <p>Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p>

<sup>4</sup> Europäische Arzneimittelagentur, EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation zu Ivosidenib, abrufbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf) (letzter Zugriff: 1.11.2023)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weitere unerwünschte Ereignisse (UE) von Interesse/ Infektionen HR: 0,48 [0,28; 0,82] p=0,0058</li> <li>• Schwerwiegende UE / Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR 0,54 [0,33; 0,87]; p&lt;0,01</li> </ul> <p><i>Zusatznutzen ist quantifizierbar</i></p> <p>Die Validität der Studie AGILE und ihrer Endpunkte ist durch die Durchführung als randomisiert-kontrollierte Studie sowie die Konsistenz der Ergebnisse über Beobachtungszeitpunkte und Subgruppen hinweg belegt.</p> <p>Es zeigten sich eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristigen Transfusionsfreiheit und eine Verhinderung schwerwiegender Komplikationen im Bereich potenziell lebensbedrohlicher Infektionen.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist auf dieser Basis quantifizierbar.</p>	<p>Auch hinsichtlich der Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen ergeben sich für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin weder positive noch negative Effekte in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich überwiegend Vorteile bei einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer IsocitratDehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind, ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>
<p><u>Unklares Verzerrungspotential auf Studienebene nicht nachvollziehbar</u></p> <p>Auf Seite 30 der Dossierbewertung besagt die Fußnote 1: <i>„Die Entblindung des ärztlichen Prüfpersonals und der Studienteilnehmenden erfolgte am 30.07.2021 nach dem Rekrutierungsstopp. Die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Unerwünschte Ereignisse“ wurden bis zum 30.06.2022 unverblindet weitererhoben. Es ist unklar, wie viele Personen entblindet wurden und wie lange sie im Mittel verblindet und unverblindet beobachtet wurden.“</i></p> <p>Zudem besagt die Fußnote 2: <i>„Zu Studienbeginn lagen bei den Personen des Placebo-Arms verschiedene Begleiterkrankungen häufiger vor als</i></p>	<p><i>zur Aussagekraft der Nachweise</i></p> <p>Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie AGILE, in welcher Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin und Placebo in Kombination mit Azacitidin verglichen wird.</p> <p>Das Verzerrungspotential wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.</p> <p>Auf Studienebene ist eine Imbalance zwischen den Studienarmen bezüglich der Komorbiditäten auffällig. Zu Studienbeginn lagen gemäß Patientencharakteristika bei den Patientinnen und Patienten des</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>bei den Personen des Ivosidenib-Arms. Es ist unklar, welchen Effekt das auf das Verzerrungspotential hat.“</i></p> <p>Zudem ist auf Seite 53 folgende Aussage zu finden: „Die Personen in der Ivosidenib-Gruppe hatten zu Studienbeginn seltener allgemeine Beschwerden, Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums sowie psychiatrische Störungen (Unterschiede <math>\geq 10\%</math>). [...] Es ist unklar, ob die Personen der Ivosidenib-Gruppe weniger Komorbiditäten aufwiesen als die der Placebo-Gruppe und welchen Effekt das auf das Verzerrungspotential hat.“</p> <p>Die Studie AGILE ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, internationale, verblindete Studie, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Nach der Verfahrensordnung des G BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.</p> <p>Der primäre Endpunkt (18.3.2021) wurde vor Entblindung erhoben und im Dossier vollständig dargestellt. Die Ergebnisse dieses Datenschnittes sind konsistent mit dem späteren Beobachtungszeitpunkt, den der G-BA herangezogen hat.</p> <p>Die Randomisierung und Verblindung der Patienten bei Studieneinschluss stellt ein international anerkanntes Gütekriterium für klinische Studien dar. Wissenschaftlich anerkannte prognoserelevante Patienten-Charakteristika für die AML wie Alter, ECOG-PS, de-novo versus sekundäre AML, zytogenetisches Risiko, Karyotyp, Blastenzahl und relevante Laborparameter waren bei Einschluss ausgeglichen.</p>	<p>Kontrollarms verschiedene Begleiterkrankungen häufiger vor als bei den Patientinnen und Patienten des Ivosidenib-Arms.</p> <p>Die Rekrutierung für die Studie wurde aufgrund einer Empfehlung des IDMC (Unabhängiges Datenüberwachungskomitee) frühzeitig beendet. Es folgte eine frühzeitige Entblindung, infolgedessen Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in den Ivosidenib-Arm wechseln konnten (Cross-over). In der Gesamtabwägung vor dem Hintergrund der Größe des Vorteils bei der Mortalität wird die Aussagesicherheit der Studie nicht herabgesetzt.</p> <p>Insgesamt wird die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA gibt keine Rationale an, warum bzw. inwieweit z.B. Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems die Validität einer klinischen Studie zur Behandlung der AML beeinträchtigen. Der als Relevanzschwelle beschriebene Unterschied von &gt; 10% ist zudem nicht begründet.</p> <p>Insgesamt ist die Ableitung eines Verzerrungspotenzials basierend auf den Begleiterkrankungen weder medizinisch noch hinsichtlich der Wahl der Relevanzgrenze nachzuvollziehen.</p> <p>In der Zusammenschau ist eine mögliche Verzerrung auf Studienebene keinesfalls „unklar“, sondern allenfalls als gering zu werten.</p>	
<p><u>Unklares Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht nachvollziehbar</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben gibt der G-BA an, dass hier keine Verzerrung durch die Entblindung der Studie vorliegt. Die mögliche Verzerrung durch ein Ungleichgewicht der Vorerkrankungen ist wie oben beschrieben nicht nachvollziehbar. Bei den a posteriori durchgeführten Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben wurden keine statistisch signifikanten Interaktionen festgestellt.</p>	<p>Das Verzerrungspotential wird auf Endpunktebene als niedrig bewertet.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Relevanter Endpunkt schwerwiegende UE / Infektionen und parasitäre Erkrankungen; weitere UE: Infektionen</u></p> <p>Analog zu dem nicht nachvollziehbaren Verzerrungspotential der Gesamtstudie und dem Endpunkt Gesamtüberleben ist das beschriebene Verzerrungspotential auf Endpunktebene für SUE Infektionen und parasitäre Erkrankungen nicht nachvollziehbar.</p> <p>Auf Grund der hohen Patientenrelevanz von Infektionen bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen wie AML, dem parallel dargestellt geringeren Verbrauch von Antiinfektiva und Antipyretika in der Ivosidenib-Gruppe ist der Endpunkt als valide zu bewerten und für die Nutzenbewertung direkt heranzuziehen.</p>	<p>Im Detail zeigen sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) auf Ebene der Systemorganklasse, die mit einer Inzidenz <math>&gt; 5\%</math> der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, bei „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SUE) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (schwere UE), inkl. PT „Appetit vermindert“, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. Zudem zeigen sich für die PT „Asthenie“ und „Hypotonie“ (schwere UE) statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin.</p> <p>Bei den Ergebnissen zu UE auf der Ebene nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die mit einer Inzidenz von <math>&gt; 10\%</math> aufgetreten sind, zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (Infektionen und Infektionskrankheiten, Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort (inkl. PT Asthenie und PT Ödem peripher), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (inkl. PT Appetit vermindert und PT Hypokaliämie), Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie PT Obstipation und PT Husten. Nur bei den PT „Elektrokardiogramm QT-verlängert“ und Hämatome zeigen sich statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lässt sich hieraus insgesamt kein relevanter Vor- oder Nachteil für die Nutzenbewertung ableiten.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ergeben sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail liegen überwiegend Vorteile in einzelnen spezifischen UE vor.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Relevanter Endpunkt Transfusionsfreiheit</u></p> <p>Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit größer/gleich 24 Wochen liegt ein signifikanter Vorteil im Ivosidenib-Arm vor. Gleichzeitig wird das Ergebnis auf Grund vom G-BA postulierter „unzureichender Validität“ nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Prinzipiell wurden Transfusionen im Rahmen der Studie AGILE systematisch dokumentiert. Die Unterschiede in der medianen Behandlungsdauer zwischen Placebo-Arm und Ivosidenib-Arm wurden in der vorgelegten Time-to-Event Analyse über 24 Wochen adressiert. Diese wurde post-hoc für den G-BA durchgeführt, nachdem 24 Wochen in einem früheren Bewertungsverfahren<sup>5</sup> vom G-BA als maßgeblicher Zeitraum angesehen wurde, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen ausgehen zu können.</p> <p>Nach Auffassung des BPI sollte daher auch im vorliegenden Bewertungsverfahren die vorgelegten Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit im Rahmen der Nutzenbewertung als ausreichend valide bewertet und für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>Transfusionsfreiheit wurde im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als der Anteil an Personen definiert, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) erhalten haben. Es wurde die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, zur Progression der Erkrankung, zum Tod oder zum Datenschnitt (je nachdem was zuerst eintritt) betrachtet.</p> <p>In seiner Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer zudem Informationen zur Anzahl der Personen nach, die ein Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen hatten. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung als relevant erachtet. Allerdings ist der Anteil an Personen mit einem Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen mit 62 % im Ivosidenib-Arm deutlich höher als im Placebo-Arm mit 33 %.</p> <p>Unsicherheiten verbleiben zudem bei der Validität des Endpunktes.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit werden unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten nur ergänzend dargestellt. Innerhalb der Personen mit einem Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Relativen Risiko eine Transfusion zu erhalten.</p>

<sup>5</sup> Beschluss des G-BA vom 2.12.2021 zum Wirkstoff Venetoclax, Zusammenfassende Dokumentation, abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8497/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-696\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8497/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_ZD.pdf) (letzter Zugriff: 01.11.2023)



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme Otsuka Pharma GmbH

Datum	02.November.2023
Stellungnahme zu	Ivosidenib (Tibsovo)
Stellungnahme von	<i>Otsuka Pharma GmbH Ilona Krug Dr. Martin Wernitz Europa-Allee 52 60327 Frankfurt am Main</i>

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Hintergrund:</u> Die Otsuka Pharma GmbH (im Weiteren: Otsuka) plant das Arzneimittel Inaqovi® (Wirkstoff: Decitabin/Cedazuridin) demnächst in Deutschland in den Verkehr zu bringen. Inaqovi® wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. Da Ivosidenib- (Tibsovo®) zur Behandlung der AML angewendet wird, sieht Otsuka sich als berechtigt an, am Stellungnahmeprozess für das Nutzenbewertungsverfahren teilzunehmen.</p> <p>Dabei würde sich Otsuka zu Blutttests bei der Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen äußern.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG bemängelt, dass der pU bei der Ermittlung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen die gemäß der Fachinformationen notwendigen Bluttests nicht berücksichtige. Der Fachinformation von Tibsovo® (Ivosidenib)<sup>1</sup> ist hierzu folgender Hinweis zu entnehmen:</p> <p>„Vor Beginn der Therapie sowie vor jedem Behandlungszyklus sollten die Leberfunktionswerte sowie Serumkreatinin und Serumbicarbonat bestimmt werden. Vor Beginn der Therapie und nach Bedarf zur Überwachung des Ansprechens und der Toxizität, jedoch mindestens vor jedem Behandlungszyklus, sollte ein großes Blutbild erstellt werden.“</p> <p>Ivosidenib wird in Kombination mit dem im Rahmen der GKV zu erbringendem Azacitidin verabreicht, ebenso ist Azacitidin auch der Komparator in der Zulassungsstudie. Der Fachinformation von Azacitidin (VIDAZA®)<sup>2</sup> ist zur Kontrolle von Blutwerten folgendes zu entnehmen:</p> <p>„Vor Beginn der Therapie sowie vor jedem Behandlungszyklus sollten die Leberfunktionswerte sowie Serumkreatinin und Serumbicarbonat bestimmt werden. Vor Beginn der Therapie und nach Bedarf zur Überwachung des Ansprechens und der Toxizität, jedoch mindestens vor jedem Behandlungszyklus, sollte ein großes Blutbild erstellt werden.“</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zu erbringenden Labortests für Ivosidenib sind identisch mit den ohnehin durchgeführten Labortests im Rahmen der Therapie mit Azacitidin.</p> <p>Auch der Onkopedia Leitlinie Akute Myeloische Leukämie<sup>3</sup> ist zu entnehmen, dass selbst bei Patienten mit kurativem Therapieansatz im Rahmen der Verlaufskontrolle und der Nachsorge regelmäßig die Kontrolle des Blutbildes erfolgen soll. Bluttests sind daher ohnehin elementarer Bestandteil der Behandlung der Grunderkrankung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die im Rahmen der Behandlung mit Ivosidenib notwendigen Labortests sind ohnehin bereits Bestandteil der bisherigen Therapie und fallen daher <u>nicht als zusätzliche Leistungen</u> für die GKV an. Das Vorgehen des pU ist aus der Sicht von Otsuka korrekt und sollte bei der Nutzenbewertung entsprechend berücksichtigt werden.</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>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.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.</p>

## Literaturverzeichnis

- 1) Fachinformation Tibsovo, Juli 2023
- 2) Fachinformation VIDAZA, April 2022
- 3) Onkopedia Leitline Akute Myeloische Leukämie, August 2023. Verfügbar unter:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html> (abgerufen am 31.10.2023)

#### 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 – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></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 zur Behandlung Erwachsener mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1(IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist. Der G-BA weist in seiner zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie, eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, Vorteile im Endpunkt Gesamtüberleben aus. Der Hersteller beansprucht für das vorliegende Anwendungsgebiet einen erheblichen Zusatznutzen und verzichtet dabei auf eine Angabe zur Wahrscheinlichkeit.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA der relevante Endpunkt ereignisfreies 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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der Endpunkt EFS ist primärer Endpunkt der Studie AGILE und definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Versagen der Behandlung (Nicht-Erreichen einer CR bis Woche 24), bestätigtes Rezidiv nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.</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>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand der IWG-Response-Kriterien und ELN-Leitlinien.</p> <p>Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist jedoch basierend auf den bisher angewendeten Therapieoptionen nicht von einer potentiell kurativen Therapieintention, sondern einer palliativen Behandlungssituation auszugehen.</p> <p>Inwieweit mit Ivosidenib ein potentiell kurativer Therapieansatz vorliegt, ist zum derzeitigen Zeitpunkt anhand der vorliegenden Informationen nicht abschätzbar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt EFS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

## 5.5 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Ivosidenib / Tibsovo
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Str. 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 16. Oktober 2023 (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO von Ivosidenib in der Indikation Akute Myeloische Leukämie (AML) mit IDH1-R132-Mutation durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [Vorgangsnummer D-954] (1).</p> <p>Die nachfolgende Stellungnahme bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet:</p> <p><i>Tibsovo in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). (1, 2).</i></p> <p>Der G-BA schließt die zulassungsbegründende Studie AGILE, eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Azacitidin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, in seine Bewertung ein.</p> <p>In der Stellungnahme von AbbVie wird der folgende Sachverhalt erörtert:</p> <p><b>Relevanz des Endpunkts Transfusionsfreiheit für die Nutzenbewertung und Validität der vom pU eingereichten Operationalisierung</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Relevanz des Endpunkts Transfusionsfreiheit für die Nutzenbewertung und Validität der vom pU eingereichten Operationalisierung</b></p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen Patientinnen und Patienten häufige und lebenslange Transfusionen. Eine langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit bedeutet in der Indikation AML eine direkte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und wird dementsprechend als patientenrelevant eingestuft. Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Transfusionsfreiheit“ bzw. „-unabhängigkeit“ wurde von IQWiG und G-BA bereits in früheren Verfahren bestätigt (3). Auch in der vorliegenden Bewertung des G-BA wird angeführt, dass „die vollständige Freiheit von Transfusionen (...) grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt [wird], da Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet u. a. symptomorientiert als Bestandteil der supportiven Therapie an Patientinnen und Patienten mit einer AML verabreicht werden (4-7) und die Transfusionsfreiheit eine Vermeidung von Symptomen wie auch Folgekomplikationen bedeuten kann“ (1, 8).</p> <p>Aufgrund nicht ausreichender Validität wird der Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ in der vorliegenden Bewertung des G-BA jedoch lediglich im Anhang dargestellt. Zusammenfassend wird als Begründung eine nicht ausreichende Validität aufgrund Unklarheiten beim Prozedere der Verabreichung, Erfassung und Auswertung angeführt. (1)</p> <p>Im Hinblick auf Unsicherheiten bei der Verabreichungspraxis wird in der Bewertung des G-BA beschrieben, dass es zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen aufgrund einer fehlenden zentralen und systematischen Studienleitlinie kommen könne. Aus den</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienunterlagen ginge nicht hervor, ob dem ärztlichen Prüfpersonal Kriterien für die Gabe der Transfusionen vorlägen. (1)</p> <p>Weiterhin wird unter anderem angeführt, dass die Dauer einer relevanten Transfusionsfreiheit weder im Protokoll noch im SAP definiert wurde. (1)</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) wurde die Transfusionsfreiheit definiert als der Anteil der Patienten, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) benötigen. (9)</p> <p><u>Position von AbbVie:</u></p> <p>Bereits in früheren Verfahren in der Indikation AML wurde bei Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, der Endpunkt auf Basis vorgelegter Operationalisierungen in die Bewertung eingeschlossen. (3)</p> <p>Die Kritik der gegenständlichen Bewertung zum Wirkstoff Ivosidenib wurde im Bewertungsverfahren zu Venetoclax (Verfahrensnummer D-696) zum Teil im Rahmen der mündlichen Anhörung und des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens thematisiert (10). Vor diesem Hintergrund wird die für das gegenständliche Bewertungsverfahren formulierte Kritik nachfolgend kontextualisiert.</p> <p>Im Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax in der Indikation AML (D-696) wurde in der Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kritisiert, es gäbe keine ausreichenden Kriterien für die Verabreichung von Transfusionen in der zugrundeliegenden Studie Viale-A (8). Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde vom betroffenen pharmazeutischen Unternehmer (pU) argumentiert, dass das Vorgehen für die Transfusionsgabe im Kontext der klinischen Praxis angemessen ist (11).</p>	<p>Transfusionsfreiheit wurde im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als der Anteil an Personen definiert, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) erhalten haben. Es wurde die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, zur Progression der Erkrankung, zum Tod oder zum Datenschnitt (je nachdem was zuerst eintritt) betrachtet.</p> <p>In seiner Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer zudem Informationen zur Anzahl der Personen nach, die ein Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen hatten. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung als relevant erachtet. Allerdings ist der Anteil an Personen mit einem Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen mit 62 % im Ivosidenib-Arm deutlich höher als im Placebo-Arm mit 33 %.</p> <p>Unsicherheiten verbleiben zudem bei der Validität des Endpunktes.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insbesondere in der mündlichen Anhörung wurde von den klinischen Sachverständigen bestätigt, dass sich die Frage der Transfusionsbedürftigkeit sehr an den Symptomen des Patienten, am Alter, an den Begleiterkrankungen etc. und somit weniger an objektivierbaren, starren Kriterien orientiert (11). Dies wurde vom G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss aufgegriffen und festgestellt, dass in diesem Fall „gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens (...) das patientenindividuelle Vorgehen bei der Gabe der Transfusionen der Versorgungsrealität [entspricht]“ (3, 11).</p> <p>Daneben wird in den Tragenden Gründen zum Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax in der Indikation AML (D-696) vom G-BA „eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen als „maßgeblicher“ Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) ausgehen zu können“ (3). Auch aus weiteren Nutzenbewertungsverfahren zu den Wirkstoffen Pegcetacoplan (D-770) und Glasdegib (D-565), sowie Luspatercept (D-561) geht hervor, dass 24 Wochen als geeigneter Zeitraum zum Nachweis der langfristigen bzw. nachhaltigen Vermeidung von Transfusionen angesehen werden kann (12-14).</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Auf Basis vorliegender Informationen aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren und den im Zuge der mündlichen Anhörung erfolgten Erörterungen klinischer Sachverständiger sowie Beschlussfassungen vorheriger Nutzenbewertungen in der Indikation AML ist die Kritik des G-BA in der gegenständlichen Bewertung im Bezug auf die Operationalisierung der Transfusionsfreiheit in den o.g. Aspekten aus Sicht von AbbVie nicht nachvollziehbar. Die vom pU vorgelegte Operationalisierung ist aus Sicht von AbbVie im Kontext der o.g.</p>	<p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers lagen keine Informationen vor, nach welchen Kriterien die Gabe von Transfusionen in der Studie erfolgt ist. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine Informationen diesbezüglich durch den pharmazeutischen Unternehmer dargelegt.</p> <p>Gemäß den Aussagen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens entspricht das patientenindividuelle Vorgehen bei der Gabe der Transfusionen der Versorgungsrealität.</p> <p>Demnach richtet sich die Transfusionsbedürftigkeit von Patientinnen und Patienten nicht nur nach laborchemischen Parametern (z.B. Hb-Wert), sondern orientiert sich sehr an patientenindividuellen Faktoren wie den Symptomen der Patientinnen und Patienten, dem Alter und Begleiterkrankungen. Angaben zu Gründen für die Gabe von Transfusionen wurden jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer nicht dargelegt. Aus den fehlenden Informationen resultiert die Unsicherheit, inwiefern Transfusionen in unterschiedlichen Studienzentren unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht wurden und ob dies dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit werden unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten nur ergänzend dargestellt. Innerhalb der Personen mit einem Auswertungszeitraum von mindestens 24 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Relativen Risiko eine Transfusion zu erhalten.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ausführungen ausreichend valide und die vorgelegten Analysen sollten entsprechend in der Nutzenbewertung bzw. Beschlussfindung des G-BA berücksichtigt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Ivosidenib, Datum der Veröffentlichung: 16. Oktober 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6857/2023-07-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Ivosidenib\\_D-954.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6857/2023-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ivosidenib_D-954.pdf). [Zugriffsdatum: 25.10.2023].
2. Servier Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ivosidenib (Tibsovo®), Servier Deutschland GmbH, Modul 1, Stand: 13.07.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6843/2023\\_07\\_13\\_Modul1\\_Ivosidenib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6843/2023_07_13_Modul1_Ivosidenib.pdf). [Zugriffsdatum: 25.10.2023].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie), vom 2. Dezember 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-696\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 25.10.2023].
4. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung,, Berlin 2020. Verfügbar unter: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf). [Zugriffsdatum: 25.10.2023].
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften),,. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; S3-Leitlinie, Langversion 1.3, AWMF-Registernummer 032-054OL, 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf). [Zugriffsdatum: 25.10.2023].
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute myeloid leukemia; version 4. 2023, Plymouth Meeting (USA) 2023. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf). [Zugriffsdatum: 25.10.2023].
7. Röllig C AF, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J, et al. Akute Myeloische Leukämie (AML). Last Update 08.2023. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); . 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 25.10.2023].
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1201, Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Auftrag: A21-82, Version: 1.0, Stand: 13.09.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4875/2021-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Venetoclax\\_D-696.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4875/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-696.pdf). [Zugriffsdatum: 25.10.2023].
9. Servier Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ivosidenib (Tibsovo®), Servier Deutschland GmbH, Modul 4 A, vom 13.07.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6850/2023\\_07\\_13\\_Modul4A\\_Ivosidenib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6850/2023_07_13_Modul4A_Ivosidenib.pdf). [Zugriffsdatum: 25.10.2023].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Akute

Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/704/>. [Zugriffsdatum: 25.10.2023].

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Venetoclax, vom 2. Dezember 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8497/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Venetoclax\\_D-696\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8497/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_ZD.pdf). [Zugriffsdatum: 25.10.2023].

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe, zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)), vom 21. Januar 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7239/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Luspatercept\\_MDS\\_D-561\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7239/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 26.10.2023].

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten), vom 15. September 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Pegcetacoplan\\_D-770\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 26.10.2023].

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC)) Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Glasdegib\\_D-565\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 26.10.2023].

## 5.6 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Ivosidenib/Tibsovo
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Astellas Pharma GmbH nimmt zu der am 16. Oktober 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu dem Wirkstoff Ivosidenib für die 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, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Astellas ist Zulassungsinhaber von Gilteritinib (Xospata), was im folgenden Anwendungsgebiet zugelassen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer FLT3-Mutation</li></ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.19 ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß der vom G-BA am 16.10.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivosidenib (Tibsovo) wurde der Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) vom G-BA als nicht patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Das EFS wurde in der AGILE Studie definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Versagen der Behandlung durch Nicht-Erreichen einer vollständigen Remission (CR) bis Woche 24, Rezidiv oder Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Astellas Pharma GmbH ist der Auffassung, dass der genannte Endpunkt EFS im vorliegenden Anwendungsgebiet der akuten myeloischen Leukämie (AML) als patientenrelevant einzustufen ist. Besonders in der vorliegenden Indikation der AML, welche durch eine höchst ungünstige Prognose und schwerwiegender Symptomatik gekennzeichnet ist (1,2,3), ist diesem Endpunkt eine hohe Bedeutung zuzuschreiben.</p> <p>Die European Leukemia Net (ELN) empfiehlt den Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) in der europäischen Leitlinie für klinische Studien (1,2). Im Vergleich zum Gesamtüberleben (OS)</p>	<p>Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist jedoch basierend auf den bisher angewendeten Therapieoptionen nicht von einer potentiell kurativen Therapieintention, sondern einer palliativen Behandlungssituation auszugehen.</p> <p>Inwieweit mit Ivosidenib ein potentiell kurativer Therapieansatz vorliegt, ist zum derzeitigen Zeitpunkt anhand der vorliegenden Informationen nicht abschätzbar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt EFS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bietet EFS den Vorteil der Robustheit gegenüber dem Einfluss von Folgetherapien sowie Cross-Over-Ereignissen (4). Somit liefert EFS, anders als OS, direkte Auskünfte über die Effektivität von einer zu untersuchenden Therapie.</p> <p>Zudem ist die Begründung des G-BA, dass EFS lediglich im kurativen, jedoch nicht im palliativen Setting als patientenrelevant einzuordnen sei, aus Sicht der Astellas Pharma GmbH im Anwendungsgebiet der AML nicht eindeutig nachvollziehbar. Insbesondere, da im Rahmen der Therapie die Grenzen zwischen palliativem und kurativem Ansatz in Folge einer anschlagenden Behandlung nicht immer eindeutig sind. So können beispielsweise Patienten einer kurativen Stammzelltransplantation unterzogen werden, bei denen dies initial nicht zu erwarten gewesen wäre.</p> <p>Daher ist aus Sicht Astellas Pharma GmbH der Endpunkt EFS im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als patientenrelevant einzuordnen und für die frühe Zusatznutzenbewertung heranzuziehen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Doehner H, Estey E, Amadori S, Appelbaum F, Büchner T, Burnett A, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115 (3): 453-474
2. Doehner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2022; 140 (12): 1345–1377.
3. Röllig C, Ayuketang Ayuk F, Braess J, Häuser M, Manz MG, Passweg J, et al. Leitlinie der DGHO - Akute Myeloische Leukämie (AML) 2023 [cited 2023 06. November]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>
4. Bloomfield CD, Estey E, Pleyer L, Schuh AC, Stein EM, Tallman MS, et al. Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia? *Blood Rev.* 2018;32(5):416- 25.

**5.7 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Charité Universitätsmedizin Berlin**

Datum	7. November 2023
Stellungnahme zu	Ivosidenib AML
Stellungnahme von	<i>DGHO, Charité</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Ivosidenib (Tibsovo) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML). Ivosidenib ist zugelassen in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit neu diagnostizierter AML und Nachweis einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet 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><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ivosidenib</b></p> <table border="1" data-bbox="165 783 1377 967"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>-</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</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"> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung von Ivosidenib bei Pat. mit neu diagnostizierter AML und IDH1-R132-Mutation, die nicht eine intensive Chemotherapie geeignet sind, ist AGILE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.</li> <li>• Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit dem Einsatz von Azacitidin als Monotherapie entsprach zum Zeitpunkt der Studienplanung dem Versorgungsstandard in Deutschland, entspricht diesem aber aktuell nicht mehr. Empfohlen wird jetzt die Kombination von Azacitidin mit Venetoclax.</li> <li>• Azacitidin + Ivosidenib führte gegenüber Azacitidin zur Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (HR 0,33) und der</li> </ul>	Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	keine	-	erheblich	Hinweis	-	-	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		G-BA											
	Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit												
keine	-	erheblich	Hinweis	-	-												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtüberlebenszeit (HR 0,46). Die projizierte Überlebensrate nach 2 Jahren lag bei etwa 50% und mehr als doppelt so hoch als im Kontrollarm.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Rate des Auftretens schwerer Nebenwirkungen ist in den beiden Studienarmen etwa gleich, niedriger ist die Rate an Infektionen, insbesondere an Pneumonien. Beachtet werden muss das mögliche Auftreten eines Differenzierungssyndroms mit standardisierten, supportiven Maßnahmen.</li> <li>Daten zur Lebensqualität sind aufgrund der sehr kurzen Behandlungsdauer im Kontrollarm methodisch schwer auswertbar.</li> </ul> <p>Azacitidin + Ivosidenib ist einer Azacitidin-Monotherapie statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Daten zum direkten Vergleich mit Azacitidin + Venetoclax liegen nicht vor. Im indirekten Vergleich ist die Überlebenszeit von Pat. mit IDH1-R132-Mutation unter Azacitidin + Ivosidenib fast doppelt lang wie unter Azacitidin + Venetoclax.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach den WHO-/ICC-Klassifikationen anhand zytomorphologischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1]. Therapieentscheidungen werden nach Krankheitsbiologie, Komorbidität und den Therapiezielen der einzelnen Pat. ausgerichtet. Therapieentscheidungen werden an der Krankheitsbiologie und dem chronologischen sowie biologischen Alter der Pat. und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet [2, 3]. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv behandelten Pat. kurativ, unabhängig vom Alter.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Bei Pat. mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF &lt;30%), ECOG <math>\geq 3</math> oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Zytogenetik (unfit, fragil oder frail) besteht das</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapeutische Ziel in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität [4]. Neben Best Supportive Care soll diesen Pat. neben einer rein symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl eine zytoreduktive ambulante Chemotherapie angeboten werden. Die therapeutischen Optionen unfitter Pat. und ihrer Priorisierung sind in Abbildung zusammengestellt.</p> <p><i>Abbildung 31: Therapieoptionen für die Primärtherapie unfitter Pat. [2]</i></p> <p><b>Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Pat.</b></p> <pre> graph TD     unfit[unfit] --&gt; IDH1mut[IDH1mut]     unfit --&gt; E1[Azacitidin1 + Venetoclax]     IDH1mut --&gt; E2[Azacitidin + Ivosidenib]     IDH1mut --&gt; E3[Azacitidin1 + Venetoclax]     E2 --- oder1[oder]     E3 --- oder2[oder]          E1 --- P1[Erste Priorität]          E1 --- HMA2[HMA2]     HMA2 --- oder3[oder]     oder3 --- E4[LDAC3 + Glasdegib]     E4 --- oder4[oder]     oder4 --- E5[LDAC3 + Venetoclax]          E5 --- P2[Zweite Priorität]          E1 --- LDAC3_1[LDAC3]     LDAC3_1 --- P3[Dritte Priorität]     </pre> <p><b>Legende:</b>  <span style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> nicht kurative intendierte Therapie;  <sup>1</sup> bei Kontraindikationen gegen Azacitidin kann Decitabin eingesetzt werden  <sup>2</sup> HMA - hypomethylierende Substanzen  <sup>3</sup> LDAC - niedrig dosiertes Ara-C;</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Kombination von 5-Azacitidin mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax führte in der randomisierten, Placebo-kontrollierten VIALE-A-Studie zu einer deutlichen Zunahme der Remissionsraten (CR/CRi) von 28,3% auf 66,4%. Venetoclax verlängerte das Gesamtüberleben in Kombination mit Azacitidin signifikant von 9,6 auf 14,7 Monate. Dieser positive Effekt konnte auch in genetischen Subgruppen nachgewiesen werden [5].</p> <p>Auf Grund der Datenlage wird diese Kombination als Behandlungsstandard erster Priorität in der Erstlinientherapie nicht intensiv therapierbarer Pat. empfohlen. Für Azacitidin ist die Evidenz robuster, es kann aber von einer ähnlichen Wirksamkeit für Decitabin als Kombinationspartner ausgegangen werden [6].</p> <p>Sollte eine Venetoclax-Kombination nicht möglich sein, kann alternativ eine hypomethylierende Substanz (HMA), d.h. 5-Azacitidin oder Decitabin allein, eingesetzt werden. HMA können die gegenüber dem historischen Standard von niedrigdosiertem Cytarabin höhere Ansprechraten und eine Überlebensverlängerung bewirken [7].</p> <p>Bei Kontraindikationen gegen HMA oder bei progredienter Erkrankung kann alternativ niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC) eingesetzt werden. LDAC hat in dieser Situation eine höhere Wirksamkeit als Hydroxyurea [8].</p> <p>Bei 10-20% der AML-Pat. findet sich bei Erstdiagnose eine Mutation im IDH1- oder IDH2-Gen, dazu gehört auch die IDH1-R132-Mutation. Bisher gab es keinen eigenen Therapiestandard für Pat. mit dieser genetischen Aberration.</p> <p>Ivosidenib ist ein oraler IDH1-Inhibitor. Er bindet selektiv am allosterischen Zentrum des mutierten IDH1 Enzyms und blockiert die enzymatische Aktivität. Daten randomisierter Studien zu Ivosidenib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Ivosidenib bei der Akuten Myeloischen Leukämie</i></b></p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	EFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )		
Montesinos, 2022 [9], Dossier	IDH1-R132 Mutation	Azacitidin + Placebo	Azacitidin + Ivosidenib	146	18,9 vs 62,5 <sup>6</sup>	0,03 vs 0,03	7,9 vs 24,0		
0,33 <sup>7</sup>						0,46			
Döhner et al., 2023 [10]						p = 0,0023	p = 0,0009		
							7,9 vs 29,3		
							0,42		
							p < 0,0009		

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR – Rate von CR (komplette Remission) und CRh (hämatologische komplette Remission in %; <sup>3</sup> EFÜ – ereignisfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;

Ivosidenib war von der FDA bereits 2018 für die rezidierte/refraktäre AML zugelassen worden. Die Zulassung der EMA für die neudiagnostizierte AML erfolgte im Mai 2023.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Ivosidenib</b></p> <p><b>I.4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag ist folgender Vergleich sinnvoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azacitidin + Venetoclax</li> <li>- Azacitidin bei Pat., die für die Therapie mit Venetoclax nicht geeignet sind</li> <li>- Niedrig dosiertes Ara-C (LDAC) bei Pat., die für die Therapie mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA) nicht geeignet sind.</li> </ul> <p>Standardempfehlung vor der Zulassung von Ivosidenib war die Kombination von Azacitidin + Venetoclax.</p>	<p>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.</p>

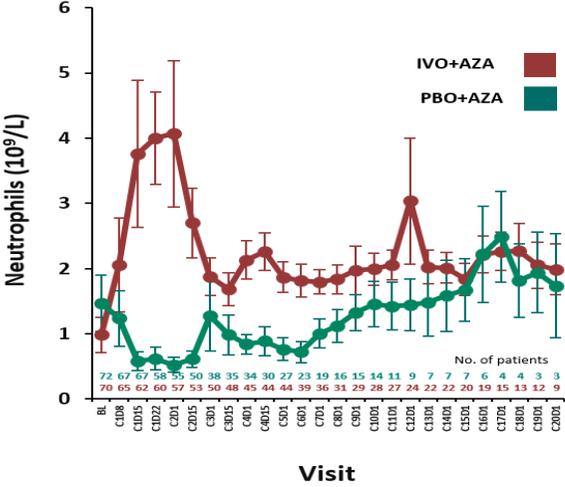
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist AGILE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Rekrutierung startete im März 2018. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Erster Datenschnitt für das Dossier war der 18. März 2021. Daraufhin war die Rekrutierung am 30. Juli 2021 frühzeitig auf der Basis der Empfehlungen des IDMC gestoppt und die Entblindung veranlasst worden. Im Dossier sind auch Daten des dritten Datenschnitts dargestellt. Dieser Datenschnitt erfolgte auf Anforderung einer Zulassungsbehörde.</p> <p>Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9] und mit aktuellen Daten als Vortrag präsentiert [10].</p>	<p>Auf Studienebene ist eine Imbalance zwischen den Studienarmen bezüglich der Komorbiditäten auffällig. Zu Studienbeginn lagen gemäß Patientencharakteristika bei den Patientinnen und Patienten des Kontrollarms verschiedene Begleiterkrankungen häufiger vor als bei den Patientinnen und Patienten des Ivosidenib-Arms. Die Rekrutierung für die Studie wurde aufgrund einer Empfehlung des IDMC (Unabhängiges Datenüberwachungskomitee) frühzeitig beendet. Es folgte eine frühzeitige Entblindung, infolgedessen Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm in den Ivosidenib-Arm wechseln konnten (Cross-over). In der Gesamtabwägung vor dem Hintergrund der Größe des Vorteils bei der Mortalität wird die Aussagesicherheit der Studie nicht herabgesetzt.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit und das ereignisfreie Überleben (EFÜ) sind sinnvolle primäre Endpunkte bei Pat. mit akuter myeloischer Leukämie. Die Hinzunahme von Ivosidenib zu Azacitidin führte zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um</p>	<p>Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin führt im Vergleich zu Placebo + Azacitidin zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Das Ausmaß dieses Vorteils wird auch vor dem Hintergrund der bekannten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>16,1 Monate mit einer Hazard Ratio von 0,46. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag im Ivosidenib-Arm bei etwa 50%, verglichen mit etwa 20% im Kontrollarm.</p> <p>Eine detaillierte Auflistung der Postprogressionstherapie haben wir im Dossier nicht gefunden. Aus der Primärpublikation ist zu entnehmen, dass 19,4% der Pat. im Ivosidenib- und 21,6% der Pat. im Placebo-Arm bei Progress eine weitere antileukämische Therapie erhielten.</p>	<p>schlechten Prognose für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet als eine erhebliche Verbesserung im Gesamtüberleben bewertet.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</b></p> <p>Das ereignisfreie Überleben (EFÜ) war primärer Studienendpunkt von AGILE. Dieser Endpunkt bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung ein. Die Hinzunahme von Ivosidenib zu Azacitidin führte zu einer signifikanten Verlängerung der ereignisfreien Überlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,33. Auch das ereignisfreie Überleben von Pat. mit einer kompletten Remission (CR) war im Ivosidenib-Arm signifikant verlängert.</p>	<p>Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist jedoch basierend auf den bisher angewendeten Therapieoptionen nicht von einer potentiell kurativen Therapieintention, sondern einer palliativen Behandlungssituation auszugehen.</p> <p>Inwieweit mit Ivosidenib ein potentiell kurativer Therapieansatz vorliegt, ist zum derzeitigen Zeitpunkt anhand der vorliegenden Informationen nicht abschätzbar.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt EFS nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate kompletter Remissionen liegt im Ivosidenib-Arm mit 62,5% um mehr als das Dreifache oberhalb des Kontrollarms mit 18,9%.</p>	<p>Die Ausführungen zur Remissionsrate werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebögen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Aufwand zur Erhebung von PRO ist hoch. Die Rücklaufquote im Kontrollarm lag nur bis Zyklus Tag 15 hoch. Damit ist ein valider Vergleich zwischen den beiden Studienarmen methodisch schwierig. In den ausgewerteten Fragebögen zeigten sich weder für die Gesamtpopulation noch für die adaptierte AML-Subpopulation statistisch signifikante, klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>	<p>In der Gesamtschau wird kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied in der Endpunktkategorie Lebensqualität abgeleitet.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Eine vergleichende Übersicht der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse findet sich in der Primärpublikation [9], siehe Abbildung 2.</p> <p><b>Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [9]</b></p>	<p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																															
	<div data-bbox="555 555 1160 1348"> <p><b>Table 3. Adverse Events (Safety Population).<sup>a</sup></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Event</th> <th colspan="2">Ivosidenib + Azacitidine (N = 71)</th> <th colspan="2">Placebo + Azacitidine (N = 73)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3 or Higher <i>number (percent)</i></th> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3 or Higher</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any adverse event</td> <td>70 (99)</td> <td>66 (93)</td> <td>73 (100)</td> <td>69 (95)</td> </tr> <tr> <td>Hematologic adverse events</td> <td>55 (77)</td> <td>50 (70)</td> <td>48 (66)</td> <td>47 (64)</td> </tr> <tr> <td>  Anemia</td> <td>22 (31)</td> <td>18 (25)</td> <td>21 (29)</td> <td>19 (26)</td> </tr> <tr> <td>  Febrile neutropenia</td> <td>20 (28)</td> <td>20 (28)</td> <td>25 (34)</td> <td>25 (34)</td> </tr> <tr> <td>  Neutropenia</td> <td>20 (28)</td> <td>19 (27)</td> <td>12 (16)</td> <td>12 (16)</td> </tr> <tr> <td>  Thrombocytopenia</td> <td>20 (28)</td> <td>17 (24)</td> <td>15 (21)</td> <td>15 (21)</td> </tr> <tr> <td>  Leukocytosis</td> <td>8 (11)</td> <td>0</td> <td>1 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nonhematologic adverse events</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Nausea</td> <td>30 (42)</td> <td>2 (3)</td> <td>28 (38)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>  Vomiting</td> <td>29 (41)</td> <td>0</td> <td>19 (26)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>  Diarrhea</td> <td>25 (35)</td> <td>1 (1)</td> <td>26 (36)</td> <td>5 (7)</td> </tr> <tr> <td>  Pyrexia</td> <td>24 (34)</td> <td>1 (1)</td> <td>29 (40)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>  Constipation</td> <td>19 (27)</td> <td>0</td> <td>38 (52)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>  Pneumonia</td> <td>17 (24)</td> <td>16 (23)</td> <td>23 (32)</td> <td>21 (29)</td> </tr> <tr> <td>  QT interval prolonged on ECG</td> <td>14 (20)</td> <td>7 (10)</td> <td>5 (7)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>  Insomnia</td> <td>13 (18)</td> <td>1 (1)</td> <td>9 (12)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Asthenia</td> <td>11 (15)</td> <td>0</td> <td>24 (33)</td> <td>5 (7)</td> </tr> <tr> <td>  Hypokalemia</td> <td>11 (15)</td> <td>2 (3)</td> <td>21 (29)</td> <td>6 (8)</td> </tr> <tr> <td>  Decreased appetite</td> <td>11 (15)</td> <td>1 (1)</td> <td>19 (26)</td> <td>6 (8)</td> </tr> <tr> <td>  Dyspnea</td> <td>11 (15)</td> <td>1 (1)</td> <td>9 (12)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>  Differentiation syndrome</td> <td>10 (14)</td> <td>3 (4)</td> <td>6 (8)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>  Pain in arm or leg</td> <td>10 (14)</td> <td>1 (1)</td> <td>3 (4)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>  Fatigue</td> <td>9 (13)</td> <td>2 (3)</td> <td>10 (14)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>  Hematoma</td> <td>9 (13)</td> <td>0</td> <td>1 (1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Edema, peripheral</td> <td>8 (11)</td> <td>0</td> <td>16 (22)</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>  Platelet count decreased</td> <td>8 (11)</td> <td>6 (8)</td> <td>6 (8)</td> <td>6 (8)</td> </tr> <tr> <td>  Arthralgia</td> <td>8 (11)</td> <td>0</td> <td>3 (4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Headache</td> <td>8 (11)</td> <td>0</td> <td>2 (3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  Bleeding</td> <td>29 (41)</td> <td>4 (6)</td> <td>21 (29)</td> <td>5 (7)</td> </tr> <tr> <td>  Infections</td> <td>20 (28)</td> <td>15 (21)</td> <td>36 (49)</td> <td>22 (30)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> The safety population included all the patients who received at least one dose of a trial agent. Events listed are those of any grade that occurred in at least 10% of the patients in the ivosidenib-and-azacitidine group. ECG denotes electrocardiography.</p> </div>	Event	Ivosidenib + Azacitidine (N = 71)		Placebo + Azacitidine (N = 73)		Any Grade	Grade 3 or Higher <i>number (percent)</i>	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any adverse event	70 (99)	66 (93)	73 (100)	69 (95)	Hematologic adverse events	55 (77)	50 (70)	48 (66)	47 (64)	Anemia	22 (31)	18 (25)	21 (29)	19 (26)	Febrile neutropenia	20 (28)	20 (28)	25 (34)	25 (34)	Neutropenia	20 (28)	19 (27)	12 (16)	12 (16)	Thrombocytopenia	20 (28)	17 (24)	15 (21)	15 (21)	Leukocytosis	8 (11)	0	1 (1)	0	Nonhematologic adverse events					Nausea	30 (42)	2 (3)	28 (38)	3 (4)	Vomiting	29 (41)	0	19 (26)	1 (1)	Diarrhea	25 (35)	1 (1)	26 (36)	5 (7)	Pyrexia	24 (34)	1 (1)	29 (40)	2 (3)	Constipation	19 (27)	0	38 (52)	1 (1)	Pneumonia	17 (24)	16 (23)	23 (32)	21 (29)	QT interval prolonged on ECG	14 (20)	7 (10)	5 (7)	2 (3)	Insomnia	13 (18)	1 (1)	9 (12)	0	Asthenia	11 (15)	0	24 (33)	5 (7)	Hypokalemia	11 (15)	2 (3)	21 (29)	6 (8)	Decreased appetite	11 (15)	1 (1)	19 (26)	6 (8)	Dyspnea	11 (15)	1 (1)	9 (12)	3 (4)	Differentiation syndrome	10 (14)	3 (4)	6 (8)	3 (4)	Pain in arm or leg	10 (14)	1 (1)	3 (4)	1 (1)	Fatigue	9 (13)	2 (3)	10 (14)	2 (3)	Hematoma	9 (13)	0	1 (1)	0	Edema, peripheral	8 (11)	0	16 (22)	1 (1)	Platelet count decreased	8 (11)	6 (8)	6 (8)	6 (8)	Arthralgia	8 (11)	0	3 (4)	0	Headache	8 (11)	0	2 (3)	0	Bleeding	29 (41)	4 (6)	21 (29)	5 (7)	Infections	20 (28)	15 (21)	36 (49)	22 (30)	<p>Für SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Im Detail zeigen sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) auf Ebene der Systemorganklasse, die mit einer Inzidenz <math>&gt; 5\%</math> der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, bei „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (SUE) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (schwere UE), inkl. PT „Appetit vermindert“, statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. Zudem zeigen sich für die PT „Asthenie“ und „Hypotonie“ (schwere UE) statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin.</p>
Event	Ivosidenib + Azacitidine (N = 71)		Placebo + Azacitidine (N = 73)																																																																																																																																																														
	Any Grade	Grade 3 or Higher <i>number (percent)</i>	Any Grade	Grade 3 or Higher																																																																																																																																																													
Any adverse event	70 (99)	66 (93)	73 (100)	69 (95)																																																																																																																																																													
Hematologic adverse events	55 (77)	50 (70)	48 (66)	47 (64)																																																																																																																																																													
Anemia	22 (31)	18 (25)	21 (29)	19 (26)																																																																																																																																																													
Febrile neutropenia	20 (28)	20 (28)	25 (34)	25 (34)																																																																																																																																																													
Neutropenia	20 (28)	19 (27)	12 (16)	12 (16)																																																																																																																																																													
Thrombocytopenia	20 (28)	17 (24)	15 (21)	15 (21)																																																																																																																																																													
Leukocytosis	8 (11)	0	1 (1)	0																																																																																																																																																													
Nonhematologic adverse events																																																																																																																																																																	
Nausea	30 (42)	2 (3)	28 (38)	3 (4)																																																																																																																																																													
Vomiting	29 (41)	0	19 (26)	1 (1)																																																																																																																																																													
Diarrhea	25 (35)	1 (1)	26 (36)	5 (7)																																																																																																																																																													
Pyrexia	24 (34)	1 (1)	29 (40)	2 (3)																																																																																																																																																													
Constipation	19 (27)	0	38 (52)	1 (1)																																																																																																																																																													
Pneumonia	17 (24)	16 (23)	23 (32)	21 (29)																																																																																																																																																													
QT interval prolonged on ECG	14 (20)	7 (10)	5 (7)	2 (3)																																																																																																																																																													
Insomnia	13 (18)	1 (1)	9 (12)	0																																																																																																																																																													
Asthenia	11 (15)	0	24 (33)	5 (7)																																																																																																																																																													
Hypokalemia	11 (15)	2 (3)	21 (29)	6 (8)																																																																																																																																																													
Decreased appetite	11 (15)	1 (1)	19 (26)	6 (8)																																																																																																																																																													
Dyspnea	11 (15)	1 (1)	9 (12)	3 (4)																																																																																																																																																													
Differentiation syndrome	10 (14)	3 (4)	6 (8)	3 (4)																																																																																																																																																													
Pain in arm or leg	10 (14)	1 (1)	3 (4)	1 (1)																																																																																																																																																													
Fatigue	9 (13)	2 (3)	10 (14)	2 (3)																																																																																																																																																													
Hematoma	9 (13)	0	1 (1)	0																																																																																																																																																													
Edema, peripheral	8 (11)	0	16 (22)	1 (1)																																																																																																																																																													
Platelet count decreased	8 (11)	6 (8)	6 (8)	6 (8)																																																																																																																																																													
Arthralgia	8 (11)	0	3 (4)	0																																																																																																																																																													
Headache	8 (11)	0	2 (3)	0																																																																																																																																																													
Bleeding	29 (41)	4 (6)	21 (29)	5 (7)																																																																																																																																																													
Infections	20 (28)	15 (21)	36 (49)	22 (30)																																																																																																																																																													

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> war in beiden Armen hoch (95 vs 93%). Im Ivosidenib-Arm traten am häufigsten Infektionen (28%), febrile Neutropenie (28%), Anämie (25%), und Thrombozytopenie (24%) auf. Infektionen traten deutlich seltener im Ivosidenib-Arm als im Placebo-Arm (28% vs 49%) auf, während die anderen Nebenwirkungen ähnlich häufig in den beiden Studienarmen auftraten. Allerdings fand sich ein Unterschied in der Transfusionsabhängigkeit. Die Rate von transfusionsabhängigen Pat. wurde unter Ivosidenib auf 46% vs 18% im Placebo-Arm gesenkt. Bei 14% der Pat. im Ivosidenib-Arm trat ein sog. Differenzierungssyndrom mit Anstieg der neutrophilen Granulozyten auf, siehe Abbildung 3.</p> <p><b>Abbildung 3: Verlauf der neutrophilen Granulozyten [10]</b></p>	<p>Bei den Ergebnissen zu UE auf der Ebene nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die mit einer Inzidenz von &gt; 10 % aufgetreten sind, zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (Infektionen und Infektionskrankheiten, Allgemeine Beschwerden am Verabreichungsort (inkl. PT Asthenie und PT Ödem peripher), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (inkl. PT Appetit vermindert und PT Hypokaliämie), Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie PT Obstipation und PT Husten. Nur bei den PT „Elektrokardiogramm QT-verlängert“ und Hämatome zeigen sich statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lässt sich hieraus insgesamt kein relevanter Vor- oder Nachteil für die Nutzenbewertung ableiten.</p> <p><i>Fazit zu Nebenwirkungen</i></p> <p>In der Gesamtbetrachtung ergeben sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Die Rate von Pat. mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag im Ivosidenib bei 36,1%, im Placebo-Arm bei 28,4%.</p>	<p>Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail liegen überwiegend Vorteile in einzelnen spezifischen UE vor.</p>
	<p><b>5. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert. Eine Auswertung der Parameter zu Lebensqualität und PRO wird aufgrund der geringen Rücklaufquote im Kontrollarm nicht durchgeführt. Methodisch wird ein unklares Verzerrungspotenzial aufgrund einer ungleichen Verteilung von Beschwerden wie muskuloskeletalen Erkrankungen oder der unterschiedlich häufigen</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivosidenib wie folgt bewertet: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendung von ACE-Hemmern und anderen Medikamenten gesehen. Hier ist anzumerken, dass die genannten Beschwerden und Medikamente keinen prognostischen Effekt in AML Patienten haben und es daher sehr unwahrscheinlich ist, dass diese Faktoren die Ergebnisse verzerren. Methodisch wird die eingeschränkte Aussagesicherheit aufgrund des vorzeitigen Rekrutierungsstopps diskutiert.</p> <p>Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.</p>	
	<p><b>6. Kombinationstherapie</b></p> <p>Im Dokument des G-BA wird kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff aufgeführt, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p> <p>In der Versorgung wird Ivosidenib entsprechend den Zulassungsbestimmungen in Kombination mit Azacitidin eingesetzt.</p>	<p>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.</p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>7. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Bei AML-Pat., die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, besteht ein großer ungedeckter, medizinischer Bedarf. Ziel der Therapie in dieser Behandlungssituation ist die Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Im Kontext dieser Nutzenbewertung von Ivosidenib ist zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Formal ist keine Festlegung einer ZVT erforderlich, weil Ivosidenib ein Arzneimittel für seltene Erkrankungen ist. Bezogen auf die Azacitidine Monotherapie stellt die Kombinationstherapie Azacitidin + Ivosidenib einen erheblichen Zusatznutzen für IDH1 mutierte AML Patienten dar.</p> <p>Inhaltlich muss Azacitidin + Ivosidenib gegenüber Azacitidin + Venetoclax verglichen werden. Da es hierzu keine randomisierten Studien gibt, ist ein indirekter Vergleich erforderlich. Eine Subgruppenanalyse aus mehreren Studien von Azacitidin + Venetoclax behandelten Patienten (n=33) zur Wirksamkeit der Kombination von Venetoclax mit Azacitidin zeigte bei Pat. mit IDH1-Mutation eine Steigerung der Remissionsrate auf 67% unter Venetoclax/Azacitidin vs 9% im Kontrollarm mit Azacitidin [11]. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit 15,2 vs 2,2 Monaten deutlich verlängert (HR 0,19; KI 0,08-0,44). In einer retrospektiven Analyse aus Deutschland wird das gute Ansprechen von Pat. bestätigt [12]. Die Ergebnisse der randomisierten AGILE Studie sind mindestens vergleichbar mit den Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse, wobei das mediane Gesamtüberleben im Azacitidine + Ivosidenib Arm mit 29,3 Monaten numerisch deutlich</p>	<p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>länger ist. Da für Azacitidine + Venetoclax eine hohe Ansprechrate auch nach Versagen einer Azacitidine + Ivosidenibtherapie beschrieben wurde, stellt die Verfügbarkeit von zwei Therapieregimen für IDH1 mutierte AML Patienten einen Zusatznutzen dar.</p> <p><u>Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</u></p> <p>Die Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome ist dadurch eingeschränkt, dass die Pat. im Kontrollarm diese Bögen nur für eine kurze Zeit ausgefüllt haben bzw. ausfüllen konnten. Das ist leider in der Aggressivität der Erkrankung und der kurzen Lebensdauer im Kontrollarm bedingt.</p> <p>Hier ist zu diskutieren, ob intraindividuelle Vergleich mit Berücksichtigung des Ausgangsstatus der individuellen Pat. und von Veränderungen im Therapieverlauf als Methode herangezogen werden kann.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungsrate von Azacitidin + Ivosidenib ist hoch, aber nicht unterschiedlich gegenüber dem Kontrollarm. Infektionen traten deutlich seltener im Ivosidenib-Arm als im Placebo-Arm auf (28% vs 49%). Die Rate an febrilen Neutropenien ist numerisch niedriger für Patienten, die mit Azacitidin + Ivosidenib behandelt wurden verglichen mit Azacitidin + Venetoclax (28% vs 42%). Dies spricht für eine verminderte Morbidität unter Azacitidin + Ivosidenib. Das Differenzierungssyndrom bezeichnet ein Phänomen der Ausdifferenzierung von Leukämiezellen, also das Überkommen des Differenzierungsblock in den leukämischen</p>	<p><i>zu Lebensqualität</i></p> <p>Bezüglich der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ5D-VAS) wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p><i>zu Nebenwirkungen</i></p> <p>In der Gesamtbetrachtung ergeben sich hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail liegen überwiegend Vorteile in einzelnen spezifischen UE vor.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blasten. Ein Grad 3/4 Differenzierungssyndrom trat nicht häufiger im Ivosidenib- als im Placeboarm auf und kann klinisch gut kontrolliert werden durch supportive Maßnahmen wie Glukokortikoide, Diuretika und ggf. den Einsatz von Hydroxyurea.</p> <p>Zusammenfassend ist die Kombination von Azacitidin mit Ivosidenib der neue Standard bei Pat. mit IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktion geeignet sind.</p>	<p>In der Gesamtschau wird für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
2. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, August 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140:1345-1377, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867)
4. Ossenkoppele G, Löwenberg B: How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* 125:767-774, 2015. DOI: [10.1182/blood-2014-08-551499](https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-551499)
5. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al.: Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 383:617-629, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2012971](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971)
6. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 133:7-17, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-08-868752](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752)
7. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:2670-2677, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.9429](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429)
8. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al.: A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 109:1114-24, 2007. DOI: [10.1002/cncr.22496](https://doi.org/10.1002/cncr.22496)
9. Montesinos P, Rechner C, Vives S et al.: Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 386:1519-1531, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2117344](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117344)
10. Döhner H, Montesinos P, Vives Polo S et al.: UPDATED SURVIVAL, BLOOD COUNT RECOVERY AND SAFETY RESULTS FROM THE AGILE STUDY IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH IVOSIDENIB + AZACITIDINE COMPARED TO PLACEBO + AZACITIDINE. EHA Congress P490, 2023. [EHA Library - The official digital education library of European Hematology Association \(EHA\) \(ehaweb.org\)](https://eha.org/eha-library)
11. Pollyea DA, DiNardo CD, Arellano ML et al.: Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and *IDH1/2* Mutations. *Clin Cancer Res* Jan 19, 2022. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-21-3467](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3467)
12. Fleischmann M, Scholl S, Frietsch JJ et al.: Clinical experience with venetoclax in patients with newly diagnosed, relapsed, or refractory acute myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*, Jan 31, 2022. DOI: [10.1007/s00432-022-03930-5](https://doi.org/10.1007/s00432-022-03930-5)



**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

## **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Ivosidenib (D-954)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. November 2023

von 10:00 Uhr bis 11:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Ezernieks  
Frau Dr. Wodtke  
Frau Dr. Klein  
Herr Dr. Weidl

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

Herr Prof. Dr. Bullinger  
Herr Prof. Dr. Döhner  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka Pharma GmbH**:

Frau Krug  
Herr Dr. Wernitz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Klee  
Frau Dr. Kinder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Frau Zimmermann  
Frau Yah

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

Herr Dr. Wilken  
Herr Dr. Reisländer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Ivosidenib, Anwendungsgebiet AML, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16. Oktober 2023, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Servier Deutschland GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie, Astellas und Otsuka Pharma GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Charité in einer gemeinsamen Stellungnahme und als Verbände der Verband forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Servier Deutschland müssten anwesend sein Herr Dr. Ezernieks, Frau Dr. Wodtke, Frau Dr. Klein und Herr Dr. Weidl, für die DGHO Herr Professor Dr. Bullinger, Herr Professor Dr. Döhner und Herr Professor Dr. Wörmann, für Otsuka Pharma Frau Krug – sie fehlt – und Herr Dr. Wernitz, für AbbVie Deutschland Herr Dr. Klee und Frau Dr. Kinder, für Astellas Pharma Frau Zimmermann und Frau Yah, 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 erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

**Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland):** Sehr geehrter Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Rahmen dieser Anhörung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ivosidenib bei neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, kurz AML, Stellung nehmen zu dürfen. Kurz zu dem Team, das heute anwesend ist: Frau Dr. Anke Klein als Leiterin der Medical Affairs Abteilung ist für medizinische Fragen zuständig, Frau Dr. Ursula Wodtke als Leiterin der Zulassung, und Herr Dr. Daniel Weidl hat sich federführend für die Indikation AML um das Dossier gekümmert. Mein Name ist Juris Ezernieks, ich leite die Abteilung Marktzugang bei Servier.

Aus unserer Sicht sind die drei folgenden Aspekte für die heutige Diskussion von besonderer Bedeutung: erstens die schlechte Prognose der betroffenen Patienten, zweitens der gezeigte bedeutsame Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie und drittens das in der Nutzenbewertung kritisierte Verzerrungspotenzial.

Zum ersten Punkt: Ivosidenib ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Die AML an sich hat bereits eine der schlechtesten Prognosen aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen. Die hier zu diskutierenden betroffenen AML-Patienten, die bereits bei Diagnosestellung nicht mehr für eine intensive Chemotherapie infrage kommen, haben eine – mit Verlaub – sehr vernichtende Prognose mit einer Zweijahresüberlebensrate von nur etwa 15 Prozent. Die betroffenen Patienten haben also einen großen Bedarf für überlebensverlängernde und gut verträgliche Therapieoptionen.

Zum zweiten Punkt: Ivosidenib ist eine dieser möglichen Optionen. Es ist die einzige gezielte Behandlungsoption für Patienten mit einer IDH1-Mutation. Dank des zielgerichteten

Wirkmechanismus führt die Behandlung mit Ivosidenib in der Zulassungsstudie AGILE zu einer für die Patienten erheblichen und bis dato nie dagewesenen Verlängerung des medianen Überlebens von 7,9 Monaten im Vergleichsarm unter Standardbehandlung und mit Azacitidin auf über 29 Monate unter Ivosidenib. Ich wiederhole: von 7,9 auf über 29 Monate bei der Verlängerung des Überlebens der Patienten um fast zwei Jahre.

Um diese Ergebnisse konkreter einordnen zu können: Nicht nur das mediane Gesamtüberleben deutet auf einen Paradigmenwechsel hin, auch die Hazard Ratio von 0,42 weist für Ivosidenib einen der stärksten Überlebensvorteile aus, der in Nutzbewertungen onkologischer Therapien bisher zu sehen war. Trotz der Kombinationstherapie mit der Standardtherapie Azacitidin stehen den positiven Effekten keine negativen Sicherheitssignale oder eine Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber. Ganz im Gegenteil, neben dem noch nie dagewesenen Vorteil beim Gesamtüberleben führt die Behandlung mit Ivosidenib darüber hinaus zu einer Verringerung von Infektionen einer häufig lebensbedrohlichen und tödlich verlaufenen Komplikation der AML-Erkrankung.

Allerdings sieht der G-BA für die Studie AGILE in einigen ihrer Endpunkte wie beispielsweise dem Endpunkt Gesamtüberleben ein unklares Verzerrungspotenzial und damit bin ich schon beim dritten Punkt angelangt. Aus unserer Sicht ist die Kritik nicht nachvollziehbar. Eine Verzerrung der Vorteile beim Gesamtüberleben findet weder durch ein Ungleichgewicht in den Studienarmen, in gewissen Begleiterkrankungen, die nicht signifikant oder relevant vorliegen, noch durch einen aufgrund von früherer Überlegenheit ethisch notwendigen und statistisch aufgearbeiteten, früheren Rekrutierungsstopp statt. Das Verzerrungspotenzial ist aus unserer Sicht als gering einzuschätzen. Darauf sind wir in unserer Stellungnahme ausführlich eingegangen. Für uns steht fest, keiner der in der Nutzbewertung als möglicherweise verzerrenden Aspekte klassifizierten Umstände kann den herausragenden Vorteil im Gesamtüberleben infrage stellen. In der Gesamtschau bekräftigen wir damit unsere Ansicht, Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin in der vorliegenden Indikation einen erheblichen Zusatznutzen zuzusprechen, um diesen Meilenstein in der Behandlung schwerstkranker IDH1-mutierter AML-Patienten auch im Nutzenbeschluss entsprechend zu würdigen. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung. Ich knüpfe an den letzten Punkt an, den Sie adressiert haben und frage die Kliniker bezogen auf die in der Dosierbewertung adressierten möglichen Verzerrungen. Sie führen in Ihrer Stellungnahme aus, dass Faktoren wie zum Beispiel muskuloskeletale Erkrankungen oder die Anwendung von ACE-Hemmern im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen prognostischen Effekt haben und es daher sehr unwahrscheinlich sei, dass diese Faktoren die Ergebnisse verzerren könnten. Das ist ein sehr wichtiger Punkt für die Bewertung. Vor diesem Hintergrund wäre ich dankbar, wenn Sie zu Beginn insbesondere auf diesen Punkt eingehen könnten. Ich sehe, Herr Professor Wörmann hat die Hand gehoben. Herr Prof. Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Guten Morgen! Ich fange kurz an: Wir haben in unserer Stellungnahme mehrere Punkte gemacht, weil wir über die Bewertung aus der Fachberatung Medizin etwas erstaunt waren. Ganz grundsätzlich haben wir eine gezielte Therapie, eine orale Therapie und eine deutliche Verbesserung der Prognose. Das macht für uns eine sehr positive Grundeinstellung und ist ein bedeutsamer Fortschritt. Wir haben angemerkt, dass das nicht ganz so im leeren Raum ist, wie es noch vor einigen Jahren war, weil wir mit Venetoclax-Kombinationen inzwischen auch etwas zu vergleichen haben. Trotzdem ist der Fortschritt hier enorm.

Kurz zu den beiden Experten, die wir eingeladen haben: Professor Döhner war Seniorautor der Publikation im New England Journal of Medicine und hat uns wesentlich beraten. Professor Bullinger ist der zweite Topexperte in Deutschland zur AML. Vielleicht wäre das die Reihenfolge, um diese Antwort zu geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Dann mache ich mit Herrn Professor Döhner weiter. Herr Döhner, bitte.

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank, Bernhard. Ich kann die Ausführungen von Herrn Wörmann und des Vertreters der Firma Servier nur bestätigen. Wir haben hier einen nie dagewesenen Überlebensvorteil in einer randomisierten Studie, eine mediane Überlebenszeit von jetzt mit reiferem Follow-Up von 29,3 Monaten. Das ist eine Überlebenszeit, die wir in keiner Studie in der Vergangenheit gesehen haben. Klar, es kann nur einen indirekten Vergleich mit dem aktuellen Standard Venetoclax/Azacitidin geben. Wenn man sich die Überlebenszeiten der IDH1-mutierten Subgruppe in der VIALE-A-Studie anschaut, dann haben wir eine mediane Überlebenszeit von 10,2 Monaten. Wir haben mit der Kombination Azacitidin/Ivosidenib eine Verlängerung um fast das Dreifache.

Den von Ihnen angesprochenen Punkt des Verzerrungspotentials kann ich in keiner Weise nachvollziehen. Muskuloskeletale Adverse Events haben keinerlei Bedeutung in dieser Altersgruppe hinsichtlich der Biologie der Erkrankung. Wir haben es mit einer Patientenkohorte mit einem medianen Alter von 76 Jahren zu tun, bei der wir sehr häufig muskuloskeletale Ereignisse wie Arthrose, degenerative Wirbelsäulenveränderungen, Osteoporose haben, die aber für die Erkrankung per se überhaupt keine Rolle spielen. Wichtig ist, dass die wichtigen prognostischen Faktoren zwischen den Armen gleich verteilt sind, und das sind sie, wenn man sich das mediane Alter und den ECOG-Performance-Status anschaut. Hier sehen wir sogar eine leicht höhere, numerisch höhere Zahl an ECOG-2-Patienten im Prüfarm. Wir haben eine gleiche Verteilung der sogenannten sekundären AMLs, die sich aus einem MDS entwickelt haben. Insgesamt kann ich dieses Verzerrungspotential nicht nachvollziehen. Wie gesagt, die außerordentlichen Ergebnisse, was die Überlebenszeit in dem Prüfarm anbelangt, möchte ich noch einmal betonen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Döhner. – Herr Professor Bullinger.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO):** Ich habe Probleme mit meinem Mikrofon. – Ich kann dem von Herrn Döhner Gesagten nur zustimmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man versteht Sie ganz schlecht, Herr Professor Bullinger. – Jetzt hört man nichts mehr, Herr Bullinger.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO):** Ich kann dem von Hartmut Döhner Gesagten nur zustimmen. Für das Verzerrungspotenzial, das da angegeben wurde, gibt es aus meiner Sicht keine klinische Relevanz. Weitere Vorteile der Kombination sind die deutlich geringere Myelosuppression und die niedrigeren Infektionsraten und dementsprechend ein erheblicher Zusatznutzen für die Kombinationstherapie; also im Prinzip alles so, wie es Herr Döhner gesagt hat, plus die beiden Punkte on top. Das Verzerrungspotential, das gesehen wurde, ist, glaube ich, einfach zufallsbedingt, aber nicht klinisch relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Bullinger. Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, bevor ich für die Bänke öffne. An den pU: Können Sie uns bitte für das Protokoll noch einmal die Gründe für die Änderung des primären Endpunktes näher erläutern, damit wir das im Wortprotokoll niedergelegt haben? Wer macht das?

**Frau Dr. Wodtke (Servier Deutschland):** Das ist richtig. Wir hatten ursprünglich als Endpunkt Overall Survival gewählt. Wir befinden uns aber bei der AML in einer sehr seltenen Erkrankung. Die Patienten, die Ivosidenib erhalten sollen, müssen auch noch eine IDH1-Mutation besitzen. Sie können sich also vorstellen, dass die Rekrutierung schwierig ist. Um die Studiendauer in einem akzeptablen Rahmen zu halten und das Arzneimittel, für das ein dringender Bedarf besteht, den Patienten so früh wie möglich zur Verfügung stellen zu können, wurde sich dazu entschieden, den primären Endpunkt von OS zu EFS zu ändern. Das wurde mit der Zulassungsbehörde besprochen, befürwortet und in die statistischen

Berechnungen einbezogen. OS wurde dann als Secondary Endpunkt beibehalten und man sieht, dass wir nicht nur beim EFS einen signifikanten Vorteil haben, sondern wie gerade ausgeführt wurde, eine nie dagewesene Verlängerung beim OS im Gesamtüberleben von über 29 Monaten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Wodtke. – Jetzt Fragen durch die Bänke. Patientenvertretung? Wer möchte? – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte gern an das anknüpfen, was Professor Hecken eben gefragt hat. Ich habe eine Frage zur Entblindung, und dann geht es um die Relevanz des EFS in dieser Indikation. Zur Entblindung wollte ich fragen: Würden Sie durch eine Entblindung, die hier aufgrund der Entscheidung des Independent Data Monitoring Committee erfolgt ist, und den Rekrutierungsstopp beim OS eine Verzerrung sehen? Sprich: Würden Sie davon ausgehen, dass Patienten eher versterben, wenn sie wissen, dass sie nur eine Monotherapie erhalten haben? Die Frage geht an die Fachgesellschaften.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein. – Ist das ausreichend klar?

**Frau Dr. Müller:** Ausreichend klar. Das ist für das Protokoll. Ich wollte es noch einmal festhalten.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Müller, Entschuldigung, wenn ich so unhöflich bin, aber wir haben viele Erkrankungen. Die AML ist früher, wie eben sowohl Herr Bullinger als auch Herr Döhner sehr deutlich gemacht haben, der Horror gewesen. Wir alle drei sind mit der AML groß geworden, mit der Lebenserwartung von Monaten und der Nichttherapiebarkeit dieser Gruppe von Patienten. Wir haben nie erlebt, dass irgendeine Art Placebo irgendetwas an der Prognose verbessert hätte. Insofern glaube ich, können wir es wirklich so deutlich sagen, wie ich es eben gesagt habe. Nein, es ist nicht zu erwarten, dass die Prognose beeinflusst wird.

Wenn ich den zweiten Punkt wegen des EFS gleich mit angehen darf, oder wollen Sie es lieber später diskutieren?

**Frau Dr. Müller:** Genau, das können Sie gerne angehen. Ich habe dazu eine spezielle Frage, aber fangen Sie einmal mit EFS an, dann frage ich nach.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich knüpfe an Midostaurin an. Ich glaube, das haben wir vor fünf Jahren zum ersten Mal mit Ihnen intensiv diskutiert. Da ging es darum, dass das Overall Survival relevant ist, aber bei dieser Erkrankung speziell die Ereignisse wichtig sind und sogar ein besseres Bild darüber geben, was ein Medikament bei dieser Erkrankung bewirkt. Es ging es darum, dass es nicht nur um Overall Survival geht, sondern auch um das Rezidiv, das entsprechend dokumentiert werden soll. Es ging damals um die Vergleiche Allogtransplantation gegen Medikation. Wenn ich es richtig erinnere, war ein wichtiger Punkt, dass Sie damals schon EFS akzeptiert haben, was genau dem entspricht, was wir tun, und das ist hier fortgesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Döhner, Sie haben sich eben gemeldet, jetzt ist die Hand unten. Wollten Sie noch etwas ergänzen, bevor Frau Müller nachfragt? Danach Herr Kulig, Herr Dr. Weidl und Frau Ludwig vom GKV-SV. – Herr Professor Döhner.

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Ich wollte nur das bestätigen, was Herr Wörmann bezüglich des Endpunktes Overall Survival gesagt hat. Bei den älteren Patienten haben wir im Prinzip keine erfolgreiche Secondline-Therapie, wenn die Firstline-Therapie versagt. Insofern sehe ich da kein Verzerrungspotenzial für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Döhner. – Herr Kulig hat sich dazu gemeldet, dann Frau Müller.

**Herr Kulig:** Nur zur Klarheit, weil es jetzt mehrmals angesprochen wurde: Bei der Entblindung haben wir explizit dazu geschrieben, dass die Entblindung keinen Einfluss auf die Verzerrung hat. Es steht explizit so drin. Ich wollte es nur klarstellen, weil es mehrmals rückgefragt wurde. Für den prognostischen Faktor war es wichtig, dass das hier diskutiert wurde. Aber von der Verblindung steht es explizit so drin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kulig. Jetzt Frau Müller noch mal. Sie wollten noch mal nachfragen, dann Herr Weidl.

**Frau Dr. Müller:** Genau, zum EFS. Vielen Dank, Herr Wörmann, dass Sie auf Midostaurin verwiesen haben. Wir führen die Diskussion nicht zum ersten Mal. Die Zulassungsbehörde hat der Änderung des primären Endpunktes zugestimmt. Für mich ist jetzt aber wichtig, dazu hat der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt, wir haben bisher hier – Sie haben es gesagt – eine sehr schlechte Prognose, Firstline AML, wenn eine Standard-Induktionstherapie so wie hier nicht infrage kommt. Wir haben fast eine Vervierfachung des Overall Survivals. Gehen Sie im Lichte dieser Entwicklung nach wie vor von einer palliativen Therapiesituation aus? Oder geht es hier aufgrund der Ergebnisse eventuell in die Richtung, dass zum Beispiel über Bridge to transplant eine Heilung angestrebt wird? Könnte sich das jetzt ändern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer wagt eine Prognose? – Ich sehe eine starke Zurückhaltung. Herr Professor Döhner.

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Ich glaube, Frau Müller, das ist nur sehr schwer zu beurteilen. Wir haben die Erfahrung auch in der VIALE A-Studie, der Zulassungsstudie, mit Venetoclax/Azacitidin gemacht, dass wir initial ein Plateau gesehen haben und mit reiferem Follow-up jetzt die Kurve immer weiter abgesunken ist. Wir sehen das gleiche Phänomen bei der Kombination Ivo/Aza. Wir haben nach drei Jahren fast 35, 40 Prozent der Patienten, die noch am Leben sind. Ich wage aber nicht zu prophezeien, zu projizieren, ob es darunter Patienten gibt, die geheilt sein werden. Ich würde das eher bezweifeln. Aber die mediane Überlebenszeit per se ist ein enormer Gewinn für die Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Ja, danke schön. Das habe ich verstanden. Ich hatte noch nach Bridge to transplant gefragt. Könnte da eventuell etwas in die Richtung kommen? Herr Wörmann hat sich auch gemeldet. Ich habe jetzt nicht unbedingt auf das Plateau abgehoben; gut, wenn jemand fast zwei Jahre lebt, ist das etwas anderes, als wenn er ein halbes Jahr lebt, sondern auf die mögliche Frage, ob noch transplantiert werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Herr Döhner.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zwei Antworten, um darauf hinzuweisen, was das für ein Kollektiv von Patienten war: Das ist ein medianes Alter von über Mitte 70 und ganz wichtig in dieser Studie: ein Drittel der Patienten hat einen ECOG größer/gleich zwei. Das ist eigentlich genau das, was wir endlich wollen, was wir bei Ihnen öfter diskutieren, dass die nicht von den Studien ausgeschlossen werden dürfen. Frau Müller, ich kann das nicht ausschließen. Wir haben erfreulicherweise auf unserem Jahreskongress in Hamburg diskutiert, in welche Richtung das geht. Ich glaube, wir sind alle etwas zurückhaltend und können uns das vorstellen, aber in dieser Altersgruppe ist transplant eine Rarität. Selbst wenn es ein Einzelfall wäre, glaube ich, würde ich mich nicht darüber hinaus aus dem Fenster lehnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Döhner.

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Das werden anekdotische Fälle bleiben. Wie gesagt, das mediane Alter von 76 Jahren, ein Drittel ECOG 2. Das schließt nicht aus, dass sich der Performancestatus unter der Therapie, wenn die Patienten eine komplette Remission erreichen, bessert und dass die Patienten transplanteligibel werden. Aber wie gesagt, ich glaube, das sind anekdotische Fälle. Das wird mit Sicherheit nicht die Regel sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Weidl vom pU hat sich gemeldet. Herr Weidl.

**Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland):** Das hat sich durch die vorhergehende Diskussion erledigt. Es wurde bereits ausdiskutiert. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage? Sonst wäre Frau Ludwig an der Reihe.

**Frau Dr. Müller:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Ludwig vom GKV-SV.

**Frau Dr. Ludwig:** Ich habe zuerst eine Frage an die klinischen Stellungnehmer. Zum Therapiestandard für diese Patienten hat Herr Döhner schon etwas gesagt, eher Venetoclax plus Azacitidin. Ich wollte fragen, wie genau sich diese IDH1-Mutation auf die Prognose der Patienten auswirkt, ob die besser/schlechter sind als die anderen Patienten, weil bisher bei den verschiedenen Mutationen in der Therapie nicht so stark unterschieden wird, anders als bei denen, die für eine Standardinduktionstherapie geeignet sind. Sie sprachen die gute Prognose unter Ivosidenib an. Wird sich der Therapiestandard für die Patienten ändern, die für eine Induktionschemotherapie geeignet sind? Können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. Herr Professor Döhner hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Ich glaube, dass man die IDH1-Mutation eher als prognostisch negativen Faktor in diesem Setting interpretieren muss. Wenn man in die Literatur zurückgeht, findet man mediane Überlebenszeiten etwa von sechs bis sieben Monaten. Wenn Sie sich die VIALE-A-Studie anschauen, haben Sie im Placeboarm sogar eine mediane Überlebenszeit von nur 2,5 Monaten, also sehr gering, mit der Kombination Ven/Aza dann in der VIALE-A-Studie eine mediane Überlebenszeit von 10,2 Monaten und jetzt mit der neuen Kombination eine mediane Überlebenszeit von 29,3 Monaten. Sie sehen die Entwicklung erst mit der Ven/Aza-Kombination und jetzt mit der Ivo/Aza-Kombination. Das ist schon eine enorme Entwicklung.

Zur Frage des Einsatzes des Inhibitors im Kontext der intensiven Chemotherapie: Hierzu machen wir derzeit unter unserer Ägide, also unserer Studiengruppe, zusammen mit der holländischen HOVON-Gruppe, eine randomisierte, zulassungsrelevante Studie. Daunorubicin/ARA-C plus Ivosidenib oder Placebo, 484 Patienten, von denen jetzt knapp 400 Patienten randomisiert sind. Wir erwarten, das Accrual dazu im ersten oder zweiten Quartal nächsten Jahres zu erreichen. Also auch hier wird es in etwa einem bis zwei Jahren Ergebnisse geben, ob der Zusatz dieses Inhibitors zur intensiven Chemotherapie auch die Prognose bei jüngeren Patienten verbessert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Döhner. Ich schaue einmal in die Runde. Herr Bullinger, Herr Wörmann, Ergänzungen oder Haken dran? – Haken dran, ich sehe keine Wortmeldungen. Dann hat sich Frau Klein vom pU dazu gemeldet. Bitte.

**Frau Dr. Klein (Servier Deutschland):** Ich möchte gern die Aussagen von Professor Döhner unterstreichen, dass Servier diese vielversprechende Substanz weiterentwickeln möchte. Zum Beispiel in der Firstline, in der ... (akustisch unverständlich) ist natürlich auf [clinical Trials.gov](https://clinicaltrials.gov) zu sehen. Ich möchte erwähnen, dass die EMA auch zu dem Ergebnis kommt, dass Ivosidenib/Azacitidin bei der Behandlung einer DNAM1-mutierten AML, der Behandlung mit Venetoclax/Azacitidin überlegen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Klein. – Jetzt zurück zu Frau Ludwig. Frau Ludwig, haben Sie eine weitere Nachfrage?

**Frau Dr. Ludwig:** Die Fragen wären beantwortet. Ich habe noch eine Frage an den pU, und zwar geht es um die Darstellung der p-Werte. Die EMA hat im EPAR darauf verzichtet, aufgrund der Änderungen die p-Werte darzustellen. Sie haben sie im Dossier dargestellt, und sie wurden auch von der FbMed dargestellt. Können Sie uns den Hintergrund dazu sagen? Wie gesagt, beim EPAR mussten Sie sie herausnehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Wodtke.

**Frau Dr. Wodtke (Servier Deutschland):** Das ist richtig, wir haben uns im EPAR oder auch in der SMPC darauf geeinigt, die p-Werte nicht exakt anzugeben, weil es durch die Anpassung der Statistik schwierig war, es wirklich numerisch exakt anzugeben. Dass die Ergebnisse aber signifikant und valide sind, darüber gab es keine Diskussion. Dafür spricht auch das Ausmaß der Verlängerung des Gesamtüberlebens, denke ich. Das ist von der EMA übrigens auch im Orphan Maintenance Report explizit so bestätigt worden, in dem steht, dass die Ergebnisse statistisch signifikant sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Frau Gisbert-Miralles von der FbMed.

**Frau Gisbert-Miralles:** Ich möchte auf zwei Endpunkte zu sprechen kommen, über die wir heute noch nicht gesprochen haben, einmal die Transfusionsfreiheit und zum anderen die PRO-Instrumente. Ich beginne mit den Fragen zur Transfusionsfreiheit. In der Stellungnahme vom 6. November 2023 geben Sie an, dass die Transfusionen systematisch erfasst wurden. Uns interessiert die Frage, wie die Erfassung erfolgte und welche Informationen zu welchen Zeitpunkten erfasst wurden. Außerdem beschreiben Sie, dass die Transfusionen bis zur letzten Gabe der Studienmedikation plus 28 Tage erfasst wurden. Da die Behandlungsdauer insbesondere im Placeboarm deutlich unter 24 Wochen lag, konnten viele Personen schon per Definition keine Transfusionsfreiheit erreichen. Wir gehen davon aus, dass diese dann als Nonresponder gewertet wurden. Wir würden gern von den Klinikern wissen, inwieweit nach einem Abbruch der Behandlung zum Beispiel aufgrund von Progression oder eines unerwünschten Ereignisses eine Gabe von Transfusionen zu erwarten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? pU, wie haben Sie gezählt?

**Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland):** Ich fange einmal an zum Protokoll: Bei Transfusionen liegt es in der Natur der Sache, dass das durch den behandelnden Arzt patientenindividuell entschieden wird. Da gibt es kein starres Protokoll. Es hängt von Laborparametern und der klinischen Symptomatik etc. ab. Es ist alles nach gängigen Standards in der Studie durchgeführt worden, aber ganz klar nach Entscheidung des Arztes.

Zur zweiten Frage, der unterschiedlichen Behandlungsdauer: Da sind zwei Sachen gemacht worden. Zum einen zu den 24 Wochen: Dieser Zeitraum wurde betrachtet, weil er in vergangenen Verfahren vom G-BA als maßgeblich patientenrelevant angesehen wurde. Deshalb wurde es auch post-hoc für die Entscheidung so gemacht. Da ist wichtig zu beachten, dass wir Ereigniszeitanalysen durchgeführt haben. Ereigniszeitanalysen per se haben genau den Hintergrund, unterschiedliche Beobachtungs- oder Behandlungszeiträume auszugleichen. Zusätzlich gibt es Analysen über acht Wochen Transfusionsfreiheit für die Entscheidung. Die sind genauso statistisch signifikant und genauso zum Vorteil von Ivosidenib/Azacidin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Frau Müller mit einer Nachfrage zu dem Komplex.

**Frau Dr. Müller:** Ich hatte eigentlich zu dem davor eine, deshalb habe ich „zu den p-Werten“ geschrieben. Ich will nicht wieder hin- und herspringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es Ergänzungsbedarf durch die Kliniker? – Sonst Frau Gisbert-Miralles.

**Frau Gisbert-Miralles:** Jetzt kommt noch meine Frage zu den PRO-Instrumenten. Erst einmal vielen Dank für die Nachreichung der angepassten PRO-Analysen ohne das Ereignis Tod. Sie beschreiben, dass die PROs bis zur letzten Gabe der Studienmedikation plus 28 Tage erhoben wurden. Sind auch die Daten der Nachbeobachtung in die in der Stellungnahme vorgelegten Daten eingeflossen? Weiterhin ist uns eine Diskrepanz bezüglich der Zensierungsregeln zwischen den Angaben in Modul 4 und den Angaben in den Analyse-Outputs aufgefallen. In

Modul 4 ist beschrieben, dass Personen ohne Verschlechterung zum Zeitpunkt des Datenschnitts, zum Beispiel einer nachfolgenden Krebstherapie oder zum Datum des Studienabbruchs zensiert werden. In den Outputs wird beschrieben, dass Personen ohne Verschlechterung zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert wurden. Wir gehen davon aus, dass die Angaben in den Analyse-Outputs das tatsächliche Vorgehen der vorgelegten Analysen beschreiben, wollten aber gern nachfragen, ob dem so ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Wer macht das für den pU? – Herr Weidl.

**Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland):** Der letzte Punkt war etwas lang. Was war der erste Punkt? Das ging jetzt etwas zu schnell.

**Frau Gisbert-Miralles:** Die erste Frage ist, ob in die Analysen zu den PRO-Instrumenten auch in die Daten der Nachbeobachtung eingeflossen sind.

**Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland):** Da muss ich ehrlich sagen, das müsste ich nachschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann teilen Sie uns das bitte mit. Die zweite Frage noch einmal.

**Frau Gisbert-Miralles:** Die kann ich gerne wiederholen. Es geht darum, dass uns aufgefallen ist, dass es eine Diskrepanz bezüglich der Zensierungsregeln zwischen den Angaben in Modul 4 und den Angaben in den Analyse-Outputs gab, und zwar ist in Modul 4 beschrieben, dass Personen ohne Verschlechterung zum Zeitpunkt des Datenschnitts, zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder zum Datum des Studienabbruchs zensiert werden, und in den Outputs wird beschrieben, dass Personen ohne Verschlechterung zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Weidl.

**Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland):** Wenn es in Ordnung ist, würde ich nachsehen, mir das im Detail anschauen und Ihnen mitteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Frau Gisbert-Miralles.

**Frau Gisbert-Miralles:** Dann sind meine Fragen beantwortet, und ich danke Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann bekommen wir das noch. Frau Ludwig hat noch etwas zur Transfusionsfreiheit, danach Frau Müller zu den p-Werten. Frau Ludwig, GKV-SV, bitte.

**Frau Dr. Ludwig:** Zur Transfusionsfreiheit habe ich eine Nachfrage. Wenn ich das richtig gelesen habe, gab es keine standardisierten Kriterien über alle Studienzentren für die Gabe von Transfusionen. Würden Sie das vielleicht kurz bestätigen? Weil ich das nicht herauslesen konnte, würde ich gern wissen, wie viele Patienten in beiden Studienarmen 24 Wochen lang beobachtet wurden und keine Transfusionsfreiheit erreicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ludwig. Wer macht das? Wieder Herr Weidl?

**Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland):** Jawohl. – Zum ersten Punkt: Ja, es ist genau so. Es ist eine patientenindividuelle Entscheidung. Aber nachdem in allen Studienzentren, unter anderem auch sehr vielen deutschen Studienzentren, und in Europa viel gemacht wurde, ist davon auszugehen, dass das Prozedere auf den deutschen Versorgungsalltag anzuwenden ist. Es ist übrigens – das wäre vielleicht interessant, zu erfahren – auch in der deutschen Leitlinie genauso beschrieben, dass die Transfusion patientenindividuell durchzuführen und vom behandelnden Arzt zu entscheiden ist.

Zur zweiten Frage: Ich denke, das geht wieder sehr ins Detail. Es wäre schön, Sie sagen es mir noch einmal. Das wäre vielleicht auch etwas, was man eher nachschauen und Ihnen zukommen lassen müsste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Frau Ludwig, okay? – Danke. Jetzt Frau Müller zu den p-Werten.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe inzwischen noch eine Nachfrage zu der Beobachtungszeit. Soll ich das zuerst machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie.

**Frau Dr. Müller:** Sonst springen wir wieder hin und her. Das war eben eine wichtige Diskussion. Wir haben hier tatsächlich das Problem, dass wir aufgrund des Riesenunterschieds im medianen Gesamtüberleben zwangsweise im Komparatorarm eine deutlich verkürzte, also eine relativ kurze Beobachtungszeit haben. Das sind unter acht Monaten versus fast zwei Jahre. Wir haben auch eine Imbalance bei den Rücklaufquoten. Jetzt ist meine Frage: Wir haben eben bei der Transfusionsunabhängigkeit das Problem diskutiert, dass man den 24-Wochen-Zeitpunkt nimmt, dass dann doch ein gewisser Anteil im Komparatorarm die nicht mehr erreichen kann, weil sie schon tot sind. Dann ist die Transfusionsunabhängigkeit für die Patienten nicht mehr so wichtig, würde ich einmal unterstellen.

Das Gleiche haben wir bei den PROs. Da haben wir Probleme beim patient-reported-outcome, Lebensqualität und Morbidität, dass wir Rücklaufquoten über 70 Prozent nur bis zu Tag 15 des Zyklus 2 haben, also kürzer, als wir das sonst haben. Die Frage ist in solchen Indikationsgebieten, in denen die Patienten sehr früh sterben und das tun sie hier im Komparatorarm leider immer noch: Können wir möglicherweise frühere Auswertungen heranziehen? Das betrifft auch die Transfusionsunabhängigkeit nach acht Wochen. Spielt das da noch eine Rolle? Das betrifft auch die Lebensqualität zum früheren Zeitpunkt, wenn wir noch vernünftige Rücklaufquoten haben, auch im Vergleichsarm. Wie sehen Sie das vonseiten der Fachgesellschaften?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Grundsätzlich hat sich, glaube ich, unsere Position hier nicht verändert. Wir halten die PROs für extrem wichtig, gerade wenn wir von palliativen Situationen ausgehen. Es reicht nicht, dass wir schöne Laborwerte haben, wenn die Lebensqualität nicht da ist. Das ist das allgemeine Statement. Trotzdem muss man hier kritisch sagen, dass ein größerer Teil dieser Patienten im Vergleichsarm unter der Therapie sehr schnell progredient war. Man muss ehrlich sagen, wenn Sie hier Patienten haben, die nicht mehr im Zentrum behandelt werden, die nicht mehr auf die Therapie ansprechen, die im häuslichen Setting und 80 Jahre alt sind, dann haben die andere Prioritäten, um mit ihrem Leben abzuschließen als PROs auszufüllen. Das ist leider so. Das liegt an dieser Erkrankung. Insofern muss man das zur Kenntnis nehmen. Das betrifft auch die Dokumentation von Transfusionsbedürftigkeit.

Kurz noch zur Definition: Die Diskussion war, warum Transfusionsbedürftigkeit nicht klarer definiert ist. Hier gehen wir nicht anders vor, als wir das mit Ihnen bei den MDS-Patienten diskutiert haben. Transfusionsbedürftigkeit ist einmal der gemessene Hb-Wert oder die gemessenen Parameter und die Bedürftigkeit des Patienten. Konkret: Haben Sie zum Beispiel einen Patienten mit einer schweren koronaren Herzkrankheit, dann wird eine mäßiggradige Anämie Symptome machen, als wenn Sie ihn transfundieren müssen. Dagegen wird jemand, der relativ fit, auch mit dem niedrigen Hb-Wert weiter gut zurechtkommen. Der gefühlte Hämoglobinwert ist für die Patienten von großer Bedeutung, und das macht diese formale Unschärfe, ist aber ganz nah an den Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. Gibt es dazu Ergänzungen von Herrn Bullinger oder von Herrn Döhner?

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Nein, ich kann das nur bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bullinger hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Bullinger (DGHO):** Ich wollte das auch nur bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bullinger. – Ich habe jetzt Frau Meidtner. Haben Sie Fragen zu dem Bereich? – Nein. Dann würde ich Frau Müller zu Ende fragen lassen. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Herr Bullinger, Ihre Antwort eben war wieder abgehackt. Ich weiß nicht, was da los ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er hat das bestätigt.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur noch eine formale Nachfrage, weil von Frau Ludwig angesprochen wurde, dass keine p-Werte im EPAR waren und die EMA das nicht wollte. Hängt das damit zusammen, welche Analyse ursprünglich präspezifiziert war und welche nicht? Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Wodtke.

**Frau Dr. Wodtke (Servier Deutschland):** Es hängt damit zusammen, dass die p-Werte numerisch sind, im Grunde formale Gründe der statistischen Darstellung, dass man sich nicht auf spezifische p-Werte festlegen konnte. Aber in der Bestätigung des Orphanstatus wurde sich die AGILE-Studie noch einmal genau angeschaut. Darin wird wörtlich geschrieben, dass die Ergebnisse der AGILE-Studie statistisch signifikant und klinisch relevant sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ludwig, zufrieden oder Nachfrage?

**Herr Prof. Ludwig (AkdÄ):** Ich bin zufrieden, Frau Müller hoffentlich auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Meidtner, bitte.

**Frau Meidtner:** Ich würde gerne auf die Imbalancen bei den Begleiterkrankungen zurückkommen. Sie haben sich bezüglich der muskuloskeletalen Erkrankung geäußert, dass Sie da keinen Einfluss sehen. Es gab aber weitere Erkrankungen, wo es Imbalancen gab, und ich würde gerne die Gelegenheit nutzen, die Kliniker zu fragen, inwieweit in der Patientenpopulation Erkrankungen wie Infektionen oder Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen oder Erkrankungen der Atemwege einen Einfluss auf das Überleben haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Meidtner. Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? – Herr Professor Döhner.

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Das sind schon klinisch relevante Erkrankungen, die Sie ansprechen, gerade pulmonale Veränderungen. Wenn die Lungenfunktionseinschränkung ein gewisses Maß erreicht hatte, war das für die Patienten unter 75 Jahren ein Einschlusskriterium. Pulmonale oder schwere kardiale Veränderungen sind sicherlich prognostisch relevante Faktoren, weil sie Komorbiditäten darstellen, die die Therapiefähigkeit eines Patienten kompromittieren können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Döhner. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bestätige das, was Hartmut Döhner gesagt hat. Allerdings müssen wir wahrscheinlich sagen, dass für uns vor allem die Begleitmedikation wichtig ist, die wir bei diesen Patienten investieren. Wir würden nicht erwarten, dass diese Erkrankungen einen regelhaften Einfluss auf die Mortalität innerhalb von sechs Monaten haben, verglichen mit der dominierenden AML. Es geht eher darum, dass wir darauf achten, dass die Begleitmedikation angepasst wird. Die große Diskussion, die wir haben, ob wir bei diesen Patienten Antikoagulanzen bei niedrigen Thrombozyten einsetzen und wie weit wir das tun – Die werden sehr sorgfältig beachtet, deshalb auch häufig in Zentren behandelt. Aber dass das die Sterblichkeit innerhalb eines halben Jahres beeinflussen würde, wie es im

Vergleich relevant wäre, das würde ich nicht so sehen. Ich hoffe, die beiden Kollegen nicken inhaltlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beide sehen fröhlich und zustimmend aus. Dann protokolliere ich einmal „fröhliche Zustimmung“. Ich sehe keinen Widerspruch. Herr Bullinger hebt den Daumen. Herr Döhner schaut immer noch zufrieden und hebt auch den Daumen. – Herr Weidl.

**Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland):** Ich möchte dazu noch etwas ergänzen, weil Sie es angesprochen haben. Die Erkrankung der Atemwege ist klar relevant, aber für die ... (akustisch unverständlich) zwischen den beiden Behandlungen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Bei den Infektionen liegt ein deutliches Ungleichgewicht vor, aber das liegt daran, dass Ivosidenib die wirksamere Substanz ist. Logischerweise sind Infektionen ein Ausdruck der Wirksamkeit, und das ist keine Imbalance zwischen den Studienarmen. Es ist, glaube ich, wichtig, das noch einmal zu betonen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Weidl. – Frau Meidtner, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Meidtner:** Frage beantwortet. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann habe ich Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe auch eine Nachfrage zu dem Vergleich. Ich verstehe Sie so, dass Sie diese neue Kombination als den neuen Standard ansehen, obwohl es eigentlich keinen direkten Vergleich zu Venetoclax/Azacidin gibt. Es ist nur ein indirekter Vergleich. Sehen Sie Patienten, die Sie trotzdem nach wie vor mit Venetoclax/Azacidin behandeln würden und nicht mit Ivosidenib/Azacidin?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. Wer möchte von den Klinikern antworten? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das möchte Herr Döhner beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Döhner hat schon pflichtgemäß die Hand gehoben. Bitte schön, Herr Professor Döhner.

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Wir würden sicherlich die Kombination Ivosidenib/Azacidin als neuen Standard betrachten, auch wenn es keinen direkten Vergleich gibt. So einen Vergleich wird es nie geben, sondern man wird nur indirekt vergleichen können. Hier sprechen die Argumente – die haben wir schon diskutiert – klar für die Kombination Ivosidenib/Azacidin. Was international immer wieder diskutiert wird, ist die Sequenz dieser beiden Kombinationen. Soll man mit Ven/Aza starten und dann Ivo/Aza oder vice versa? Aber auch da gibt es erste Ergebnisse, dass, wenn man mit Ivo/Aza startet, der Patient, die Erkrankung progredient wird und dann die Kombination Venetoclax/Azacidin verabreicht, dass die Remissionsraten wesentlich höher sind, als wenn man die Sequenz anders wählt, also ein weiteres Argument für die Kombination Ivosidenib/Azacidin. Es wird sicherlich Patienten geben, die trotz des Vorliegens einer IDH1-Mutation die Kombination Ven/Aza bekommen. Das liegt häufig daran, dass der Mutationsstatus nicht rechtzeitig ermittelt werden kann, was, glaube ich, aber in Deutschland sehr selten der Fall sein wird, weil wir hier sehr gut strukturiert sind. Das betrifft vor allem Länder, in denen diese Mutationsdiagnostik nicht so rasch verfügbar ist und der Patient nicht zwei, drei Wochen auf das Ergebnis warten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Döhner. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, die Frage ist beantwortet, vielen Dank. Ich hätte noch zwei weitere Fragen, wenn es geht.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Noch einmal zu dem Vergleich: Es ist denkbar, dass es Patienten gibt, die nicht für Venetoclax/Azacitidin infrage kommen, aber für Azacitidin. Sehen Sie diese Patienten auch als Kandidaten für diese neue Kombination und wenn ja, wie groß ist dieser Anteil?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Döhner.

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Ihre Frage ist mir nicht ganz klar. Ist die Frage, ob die Kombination Venetoclax/Azacitidin für manche Patienten zu intensiv, zu aggressiv ist?

**Frau Dr. Holtkamp:** Mich interessiert, wie groß der Anteil der Patienten ist, die nicht für Venetoclax/Azacitidin infrage kommen, aber für Azacitidin Mono.

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Es gibt sicherlich Patienten, bei denen wir eine Azacitidin-Monotherapie durchführen. Das betrifft vor allem bestimmte genetische Subgruppen, von denen wir mittlerweile wissen, dass die Kombination Venetoclax-Azacitidin der alleinigen Therapie mit Azacitidin nicht überlegen ist. Das betrifft vor allem die TP53-mutierte AML. Hier sind die Überlebenskurven deckungsgleich, und das Gleiche gilt für die AML mit einer aktivierenden FLT3-Mutation, der FLT3-ITD-Mutation. Bei diesen Patienten sind wir mittlerweile außerordentlich zurückhaltend, und das setzt sich auch international immer weiter durch. Darüber hinaus gibt es ältere Patienten, 80-, 85-jährige Patienten, die sehr gebrechlich sind, bei denen wir mit der Kombination auch sehr zurückhaltend sind bzw. das Venetoclax nicht in der Label-Dosis über 28 Tage geben, sondern vielleicht nur 14 oder sieben Tage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Das sind aber Patienten, die Sie auch mit Ivosidenib behandeln würden?

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Ja, das würden wir, weil wir mit der Kombination nicht diese Myelosuppression bekommen wie mit Venetoclax/Azacitidin. Wenn Sie sich den neutrophilen Verlauf vor allem im ersten Zyklus anschauen, das ist sehr eindrucksvoll. Da sehen Sie diesen neutrophilen Burst bedingt durch den Wirkmechanismus der Substanz als Differenzierungsinduzierendes Medikament. Das ist wahrscheinlich auch die Erklärung dafür, dass wir im Ivo/Aza-Arm wesentlich weniger Infektionen sehen, als mit der Azacitidin-Monotherapie, wie wir es in der AGILE-Studie gesehen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Döhner. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Bei meiner dritten Frage geht es um das Nebenwirkungsprofil. Das unterscheidet sich im Großen und Ganzen nicht deutlich, aber es gibt relativ viele Abbrüche unter der neuen Kombination. Wie erklären Sie sich das?

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Ich glaube, Abbrüche werden Sie mit jeder neuen Kombination sehen, auch Dosisreduktionen oder vorübergehende Dosisstopps der Prüfsubstanz. Ich glaube, das ist kein besonderes Phänomen der Kombination Ivosidenib/Azacitidin, sondern das werden Sie mit jeder neuen Kombination sehen. Das sehen wir auch bei Venetoclax/Azacitidin, dass wir häufig pausieren müssen oder sogar irgendwann abbrechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, überzeugt Sie das? – Nein.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich meinte vor allem Abbrüche wegen der Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist der Punkt.

**Frau Dr. Holtkamp:** Die waren etwas häufiger als im Vergleichsarm.

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Das überrascht mich nicht, weil wir mit Ivosidenib/Azacitidin eine effektivere Kombinationstherapie haben. Durch den Differenzierungseffekt von Ivosidenib sehen wir gewisse Nebenwirkungen, die wir aber auch im Azacitidin-Monotherapiearm gesehen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Döhner. – Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich glaube, der pU hat sich auch dazu gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Klein.

**Frau Dr. Klein (Servier Deutschland):** Vielleicht auch noch dazu: Man muss den Wirkmechanismus der Substanz sehen. Wir haben hier keine direkt zytotoxisch wirksame Substanz, sondern eine Substanz, die dazu beiträgt, dass die Blasten wieder ausdifferenzieren können, deshalb auch dieser schnelle Anstieg der Neutrophilen, wie es Professor Döhner gesagt hat. Wenn man sich die Nebenwirkungen wie Infektionen anschaut, die den Patienten bei der AML stark beeinträchtigen, ... (akustisch unverständlich). Hier haben wir tatsächlich weniger Nebenwirkungen beobachtet als im Azacitidin-Monoarm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Sie haben in den Chat den Hinweis „auf jeden Fall ns“ geschrieben, also keine Signifikanz.

**Frau Dr. Müller:** Ja, weil bei der Diskussion der Eindruck entstehen könnte, es wäre bei Therapieabbruch wegen UE ein Nachteil gezeigt worden; einfach statistisch kein Unterschied, also nicht signifikant. Damit es nicht falsch stehenbleibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Abbruchraten waren statistisch 36 gegen 28 Prozent. Das war nicht signifikant. Ich würde behaupten, dass hier eine Lernkurve stattfinden wird. Mir kommt es hoch vor, dass wir über ein Drittel Abbrecher haben. Ich denke, dass es ähnlich wie bei anderen Präparaten ist, dass eine Lernkurve mit Dosisadaptierung stattfindet. Das ist eine Vermutung, aber es kommt mir hoch vor. Bei anderen ähnlichen Präparaten, auch mit Differenzierungssyndrom, haben wir gesehen, dass die Abbruchraten deutlich sinken, wenn alle in der Versorgung, in der Breite mit den Präparaten vertrauter sind. Das ist jetzt allerdings nicht mit Daten belegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank, das war sehr interessant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich keine weiteren Fragen mehr. An dieser Stelle gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, ein Fazit zu ziehen. Machen Sie das wieder, Herr Ezernieks?

**Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann würden wir in die zweite Anhörung überleiten, bei Ihnen mit einem Wechsel, bei den Fachgesellschaften mit mehreren Wechseln. Bitte schön, Herr Ezernieks.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Wir konnten in der heutigen Diskussion einige wichtige Punkte der Nutzenbewertung zu Ivosidenib und der AGILE-Studie diskutieren. Aus unserer Sicht ist es wichtig zu betonen, dass wir in dem Anwendungsgebiet von schwerstkranken Patienten sprechen. Ivosidenib als erste IDH1-zielgerichtete Therapie ermöglicht für diese Patienten nun eine noch nie dagewesene Verlängerung des Gesamtüberlebens, wie gesagt, von 7,9 auf 29 Monate, also mehr als eine Verdreifachung des Gesamtüberlebens. Wir hoffen, dass heute deutlich wurde, dass keiner der diskutierten Aspekte die Studienergebnisse relevant verzerrt, geschweige denn den Gesamtüberlebensvorteil in irgendeiner Weise infrage stellen kann. Wir sind davon überzeugt, dass Ivosidenib für diese Patienten einen erheblichen Zusatznutzen bringt, und bitten, dies in der Nutzenbewertung entsprechend zu würdigen. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank an die Fragesteller. Herzlichen Dank an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir können diese Anhörung beenden. Herr Bullinger, Herr Döhner, Sie verlassen uns jetzt. Herr Wörmann, Sie bleiben noch. Es kommen gleich andere Experten zur Anhörung zum Cholangiokarzinom, gleicher Wirkstoff, dazu. Herr Dr. Weidl, Sie

haben Ihr Soll getan, aber Sie haben noch drei Datenlieferungen zu erledigen, also insofern nicht voreilig in eine Tagesfreizeit entgleiten, sondern die Daten schicken. Damit bedanke ich mich, schließe diese Anhörung, und wir machen in exakt einer Minute nach neuem Login mit der zweiten Anhörung weiter. Danke schön und bis gleich. Vielen Dank. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:00 Uhr