Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132-Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)

Vom 20. August 2026

Inhalt

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger 3

B. Bewertungsverfahren 4

1. Bewertungsgrundlagen 4

2. Bewertungsentscheidung 4

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 4

2.2 Nutzenbewertung 4

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 5

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 6

2. Ablauf der mündlichen Anhörung 10

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 11

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 11

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 13

5.1 Stellungnahme Servier Deutschland GmbH 13

5.2 Stellungnahme Johnson&Johnson 202

5.3 Stellungnahme Otsuka Pharma GmbH 208

5.4 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 222

5.5 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. 228

5.6 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 235

5.7 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 239

D. Anlagen 257

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 257

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 270

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1321/#beschluesse

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 11.09.2026 B2

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Februar 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Ivosidenib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 31. Juli 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

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 Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivosidenib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132-Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivosidenib
- **Handelsname:** Tibsovo
- **Therapeutisches Gebiet:** akute myeloische Leukämie (AML) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Servier Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2026-03-01-D-1304

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze); Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1
(PDF 786,85 kB)

Modul 2
(PDF 617,07 kB)

Modul 3
(PDF 1,60 MB)

Modul 4
(PDF 3,98 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4
(PDF 2,55 MB)

Anhang 4-H zu Modul 4
(PDF 2,87 MB)

Anhang 4-I zu Modul 4
(PDF 1,86 MB)

Anhang 4-J zu Modul 4
(PDF 2,05 MB)

Anhang 4-K zu Modul 4
(PDF 2,63 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 6,13 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivosidenib (Tibsovo)

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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin:

- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder
- Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Stand der Information: Januar 2026

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 546,98 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 245,26 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2026
- Mündliche Anhörung: 06.07.2026

Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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 schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivosidenib - 2026-03-01-D-1304*). 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 wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.07.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.07.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.07.2023 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.03.2026 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Juli 2026 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[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Servier Deutschland GmbH	22.06.2026
Johnson&Johnson	15.06.2026
Otsuka Pharma GmbH	17.06.2026
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	19.06.2026
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	22.06.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2026
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.06.2026

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						
Herr Dr. Ezernieks	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Klein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Glaser	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Corazza	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Johnson&Johnson						
Herr Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Lieb	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Otsuka Pharma GmbH						
Frau Lieverscheidt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Czerwensky	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Horn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hunsdieck	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Herr Anton	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Kucka	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Prof. Dr. Röllig	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr 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 Servier Deutschland GmbH

Datum	19.06.2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib/Tibsovo®
Stellungnahme von	*Servier Deutschland GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Der Servier Deutschland GmbH sind Inklusion und Vielfalt wichtig. In der vorliegenden Stellungnahme zur Nutzenbewertung hat die männliche Sprachform lediglich formale Gründe, die der besseren Lesbarkeit dienen sollen. Die Verwendung dieser Schreibvariante beinhaltet keinerlei Wertung und gilt im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Personen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Servier Deutschland GmbH (nachfolgend Servier) nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Ivosidenib (Tibsovo®) zu der am 01.06.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2026-03-01-D-1304) Stellung. Beim vorliegenden Verfahren handelt es sich um eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze im Indikationsgebiet: „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.“ Grundlage für die Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie AGILE. Bei der Studie AGILE handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und kontrollierte klinische Phase-3-Studie, die spezifisch, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktions-chemotherapie geeignet sind, untersuchte. Die folgenden Sachverhalte sind im Rahmen der Nutzenbewertung hervorzuheben:	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Ivosidenib hat der G-BA in der Indikation AML unfit basierend auf vergleichenden Daten (RCT) gegenüber der zuvor festgelegten zVT einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt. 2. Ivosidenib ist die einzige zugelassene zielgerichtete Option für IDH1-mutierte AML. Mit einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 29,3 Monaten gegenüber 7,9 Monaten zeigt Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin eine weiterhin unerreichte Wirksamkeit und Verträglichkeit und begründet damit auch weiterhin einen erheblichen Zusatznutzen. 3. Bei dieser Nutzenbewertung ohne Orphan-Drug Privilegien muss eine leitlinien- und versorgungsgerechte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) alle relevanten Optionen umfassen, um eine individualisierte Therapie sicherzustellen. Daher sind als zVT analog zu allen Vorverfahren Azacitidin, Decitabin, Glasdegib + niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC) sowie Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin zu benennen. 4. Die AGILE-Studie vergleicht Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin und ist analog zum Erstverfahren zur Ableitung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin heranzuziehen. 5. Wie auch in der Erstbewertung ist die Gesamtpopulation der AGILE-Studie die geeignete und maßgebliche Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. Internationale Standards bestätigen das ereignisfreie Überleben (EFS) als validen und patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt. Unter Ivosidenib + Azacitidin konnte gegenüber Placebo + Azacitidin eine signifikante Verlängerung des EFS erzielt werden. 7. Infektionen sind ein zentrales AML-Hauptsymptom und sind zugleich der Domäne Sicherheit- und Wirksamkeit zuzuordnen. Unter Ivosidenib + Azacitidin traten Infektionen signifikant seltener auf als unter Placebo + Azacitidin. 8. Im zusätzlich dargestellten indirekten Vergleich zeigt Ivosidenib + Azacitidin klare Vorteile gegenüber Venetoclax + Azacitidin, sowohl im Gesamtüberleben als auch in der Verträglichkeit. Vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose der Patientinnen und Patienten und dem erheblichen Ausmaß des Vorteils im Gesamtüberlebens resultiert in der Gesamtabwägung ein erheblicher Zusatznutzen für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin. <u>Zu 1.:</u> Basierend auf den herausragenden Daten des ersten Nutzendossiers, in dem Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin verglichen wurde, hat der G-BA einen erheblichen Zusatznutzen für Ivosidenib + Azacitidin beschlossen.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zu 2.:</u> Im Indikationsgebiet stellt Ivosidenib die zurzeit einzige für diese Mutation spezifische und zugelassene Behandlungsoption dar. Aufgrund der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit der Therapie beschloss der G-BA im ersten Nutzenbewertungsverfahren einen erheblichen Zusatznutzen. Seitdem ist Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin als Therapiestandard etabliert. Nach wie vor sind die hochrelevanten und signifikanten Nutzenaspekte unerreicht. In der Gesamtschau ergibt sich daher ein erheblicher Zusatznutzen für die Kombination aus Ivosidenib + Azacitidin in dieser Nutzenbewertung. <u>Zu 3.:</u> Bei der Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO ist die gesamte Population im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat zu behandeln. Dies ist leitlinien- und versorgungskontextkonform nur möglich durch die zVT-Benennung Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit LDAC oder Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin. Seit dem G-BA-Beschluss zu Decitabin/Cedazuridin vom August 2024 haben sich weder die Evidenzlage noch die Versorgungspraxis in einer Weise verändert, die eine Anpassung der zVT rechtfertigen könnte. Die ausschließliche Benennung von Venetoclax und Azacitidin oder Decitabin bildet das therapeutisch relevante Spektrum des Anwendungsgebiets nicht vollständig ab. Die aktuelle Evidenzlage	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutet darauf hin, dass die Hinzunahme von Venetoclax gegenüber einer Monotherapie mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) nicht für alle Patientengruppen Vorteile bringt. Unter Berücksichtigung aller Aspekte ist die HMA-Monotherapie weiterhin angemessener Bestandteil der zVT. <u>Zu 4.:</u> Unter Berücksichtigung der in Punkt 3 dargelegten Begründung für Azacitidin Monotherapie als zVT, liegt mit der AGILE-Studie eine nutzenbewertungsrelevante Studie vor, die Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin vergleicht. <u>Zu 5.:</u> Die Gesamtpopulation der AGILE-Studie ist maßgeblich, valide und geeignet als Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens in dieser Nutzenbewertung. Die verwendeten Kriterien zur Definition nicht-fitter Patienten entsprechen nationalen und internationalen Leitlinien, etablierten wissenschaftlichen Standards sowie der klinischen Versorgungspraxis. Die Patientencharakteristika, die Beteiligung deutscher Studienzentren sowie die leitlinienkonforme Definition der Nicht-Eignung für eine intensive Chemotherapie gewährleisten eine adäquate Abbildung der klinischen Versorgungssituation in Deutschland. Dies wurde bereits im Erstverfahren durch den G-BA bestätigt. Der Zusatznutzen wurde hier von der Gesamtpopulation abgeleitet.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zu 6.: Internationale regulatorische und fachliche Standards akzeptieren EFS als geeigneten Wirksamkeitsendpunkt bei hämatologischen Neoplasien. EFS spiegelt den direkten Therapieeffekt wider und stellt als Endpunkt einen klar patientenrelevanten Nutzen dar. Unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin wurde das EFS signifikant verlängert (Hazard Ratio [HR]: 0,33). Zu 7.: Infektionen sind bei AML eine klinisch relevante krankheits- und therapieassoziierte Komplikation und resultieren wesentlich aus Neutropenie bzw. funktioneller Immunsuppression. Die Ergebnisse zu Infektionen sollten deshalb zweifach eingeordnet werden: als patientenrelevante klinische Komplikation und bei transparenter Operationalisierung und Abgrenzung zu unerwünschten Ereignissen, ergänzend als Wirksamkeitsaspekt. Unter der Behandlung mit Ivosidenib traten Infektionen aller Schweregrade (HR: 0,48) sowie schwerwiegende Infektionen (HR: 0,54) seltener auf. Zu 8.: Ein indirekter Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin ist ergänzend dargestellt. Da die Evidenz für Venetoclax bei IDH1-mutierter AML auf post-hoc-Subgruppenanalysen mit hoher Unsicherheit beruht, die keine vergleichbare Evidenzstärke impliziert, wurde die Gesamtpopulation der VIALE-A-Studie herange-	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zogen. Zusätzlich wird das Gesamtüberleben (OS) der IDH1-mutierten Patienten anhand eines inverse Varianz gewichteten Vergleichs dargestellt. In der Gesamtpopulation können im Gesamtüberleben Vorteile zugunsten von Ivosidenib gegenüber Venetoclax gezeigt werden. Bei IDH1-mutierten Patienten zeigt sich eine signifikante Überlegenheit im Gesamtüberleben von Ivosidenib gegenüber Venetoclax. Zusätzlich zeigen sich signifikante Vorteile zugunsten von Ivosidenib gegenüber Venetoclax in der Verträglichkeit (unerwünschtes Ereignis [UE] febrile Neutropenie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwerwiegende UE [SUE] febrile Neutropenie und schwere UE) und im Überleben. Nach Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekte resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Ivosidenib (Tibsovo®) in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo in Kombination mit Azacitidin in der vorliegenden Indikation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Gliederung der Stellungnahme:	

Tabelle 1: Gliederung der Stellungnahme

Abschnitt	Thema
1	Erstbewertung vom 18.01.2024 (Verfahrensnummer: 2023-07-15-D-954)
2	Stellenwert von Ivosidenib im Anwendungsgebiet
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) 3.1 Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse 3.2 Molekulare Abhängigkeit des Therapieansprechens von Venetoclax-basierten Kombinationstherapien 3.3 Die zVT muss alle Patientengruppen umfassen 3.4 Anwendung gleicher Bewertungsmaßstäbe
4	Relevanz der AGILE-Studie im Anwendungsgebiet
5	Patientenpopulation 5.1 Eignung der Gesamtpopulation der AGILE-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens 5.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext
6	Ereignisfreies Überleben (EFS)
7	Infektionen als Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkt 7.1 Bedeutung therapieassoziierter Infektionen im Anwendungsgebiet 7.2 Mutationsspezifischer Pathomechanismus bei IDH1-mutierter AML 7.3 Infektionen als Wirksamkeitsendpunkt in der AGILE-Studie

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8	Supportive Darstellung des indirekten Vergleichs (ITC) gegenüber Venetoclax + Azacitidin	
9	Zusammenfassung und Fazit	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7, Z. 22-26	**1. Erstbewertung vom 18.01.2024 (Verfahrensnummer: 2023-07-15-D-954)** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen erheblichen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.* **Anmerkungen Servier:** Die Aussage ist verkürzt und irreführend und lässt den echten Zusatznutzen gegenüber der zur Erstbewertung relevanten und vom G-BA im Beratungsverfahren festgelegten zVT unberücksichtigt (G-BA 2022). Tatsächlich basierte die G-BA-Erstentscheidung vom Januar 2024 auf einem herausragenden AGILE-Studienergebnis (G-BA 2024a). Hier zeigte die Kombination aus Ivosidenib und Azacitidin eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens im Vergleich zur Azacitidin-Monotherapie (medianes Gesamtüberleben: 24,0 vs. 7,9 Monate; HR: 0,44). Dies entspricht einer annähernden	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verdreifachung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber der zVT. Aktualisierte Langzeitdaten bestätigen die Nachhaltigkeit dieses Überlebensvorteils und zeigen ein medianes Gesamtüberleben von 29,3 Monaten unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber 7,9 Monate Placebo + Azacitidin (HR: 0,42). Bereits das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) hat im Rahmen des Orphan-Maintenance-Verfahrens einen signifikanten klinischen Vorteil („significant benefit“) von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber den zum Bewertungszeitpunkt verfügbaren Therapieoptionen einschließlich Venetoclax-basierter Kombinationstherapien bestätigt (EMA 2023a). Darüber hinaus wurde die außergewöhnliche klinische Relevanz der Therapie bereits im ersten Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Auf Grundlage der Ergebnisse der AGILE-Studie stellte der G-BA für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin einen erheblichen Zusatznutzen fest. **Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:** Im Erstverfahren hat der G-BA basierend auf den vorgelegten vergleichenden Daten von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der damaligen zVT Azacitidin einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.13, Z. 2-7	**2. Stellenwert von Ivosidenib im Anwendungsgebiet** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.* **Anmerkungen Servier:** Die AML ist eine hochaggressive und lebensbedrohliche hämatologische Erkrankung, die unbehandelt innerhalb kurzer Zeit letal verläuft. Trotz therapeutischer Fortschritte bleibt die Prognose insbesondere bei älteren sowie für eine intensive Induktions-chemotherapie ungeeigneten Patienten weiterhin äußerst ungünstig. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unverändert lediglich bei etwa 23–26 % (RKI 2025). Vor diesem Hintergrund besteht weiterhin ein erheblicher medizinischer Bedarf an wirksameren und zugleich verträglichen Therapieoptionen für diese prognostisch	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	besonders vulnerable Patientenpopulation (Cerchione et al. 2021; DGHO 2025; RKI 2025). Die AML ist durch eine ausgeprägte molekulare Heterogenität charakterisiert, die maßgeblich Krankheitsverlauf, Prognose und Therapieansprechen bestimmt (Papaemmanuil et al. 2016). Mutationen der IDH1 stellen hierbei eine klinisch hochrelevante molekulare Veränderung dar und treten bei etwa 6–16 % der AML-Patienten auf (Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021; Middeke et al. 2022). Mutierte IDH1-Enzyme spielen als onkogene Treibermutation eine zentrale Rolle in der Leukemogenese, indem sie über die Bildung des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat zu einer pathologischen Differenzierungsblockade leukämischer Blasten führen (Popovici-Muller et al. 2018). Mit Ivosidenib (Tibsovo®) steht erstmals eine oral verfügbare, hochselektive und spezifisch gegen mutiertes IDH1 gerichtete Therapieoption zur Verfügung, die gezielt in diesen krankheitsrelevanten pathophysiologischen Mechanismus eingreift (Adeva 2022; Popovici-Muller et al. 2018). Für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, stellt Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin derzeit	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die einzige zugelassene mutationsspezifische Therapieoption dar (EMA 2023a). Die Zulassung von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin durch die US Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2021 sowie durch die Europäische Kommission im Jahr 2023 basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-3-Studie AGILE (Europäische Kommission 2023, 2024; FDA 2021). Die Studie untersuchte gezielt eine molekular definierte Hochrisikopopulation erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter IDH1-mutierter AML, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet waren. In der zulassungsbegründenden Studie AGILE zeigte Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ausgeprägte und klinisch hochrelevante Vorteile in zentralen patientenrelevanten Endpunkten. Besonders hervorzuheben ist die signifikante Verlängerung des OS von 7,9 auf 29,3 Monate (HR: 0,42; $p < 0,0001$). Keine der bisher verfügbaren Therapiealternativen zeigt eine mit Ivosidenib + Azacitidin vergleichbare Verbesserung der medianen Überlebenszeit. Darüber hinaus zeigten sich konsistente und klinisch relevante Verbesserungen hinsichtlich EFS und Tumoransprechen. Da ein	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rezidiv die Prognose deutlich verschlechtert, ist das Erreichen einer kompletten Remission zentral für Prognose und Lebensqualität. Beim Wirksamkeitsendpunkt Infektionen zeigten sich unter Ivosidenib signifikant weniger Infektionen (HR: 0,68 für die SOC *„Infektionen und parasitäre Erkrankungen“*). Auch die Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Infektion (*SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“*) war mit Ivosidenib + Azacitidin signifikant länger (HR: 0,54). So war die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten irgendeines infektbedingten Ereignisses (jeglichen Schweregrads) zum Datenschnitt 30.06.2022 unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin um ~52 % reduziert (HR: 0,48 für das Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Query (SMQ) *„Opportunistic infections“*, siehe Tabelle 2). Zusätzlich zeigt die Therapie eine bislang nicht erreichte Verbesserung der Transfusionsfreiheit: Die Chance, mindestens 24 Wochen transfusionsfrei zu bleiben, steigt um 126 %. Dies verringert Klinikaufenthalte und transfusionsbedingte Belastungen und unterstreicht den Zusatznutzen gegenüber Placebo + Azacitidin. Die patientenberichteten Endpunkte zeigen einen klaren Vorteil von Ivosidenib + Azacitidin: Die Symptomlast bleibt in nahezu allen	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	EORTC-QLQ-C30-Skalen mindestens stabil, für Verstopfung sogar um 47 % länger ohne Verschlechterung. Ab Zyklus 5 zeigen sich in mehreren Bereichen wieder Verbesserungen, während unter Placebo + Azacitidin keine Besserungen gegenüber dem Ausgangswert auftreten. Auch die funktionellen Skalen bleiben stabil, mit einer 42 % längeren Stabilität der emotionalen Funktion. Der EQ-5D VAS bestätigt zudem, dass kein Nachteil entsteht. Insgesamt zeigen sich mehrere klinisch relevante Vorteile unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin. Gleichzeitig zeigte Ivosidenib + Azacitidin ein insgesamt gut kontrollierbares Sicherheitsprofil mit geringeren Raten schwerer beziehungsweise tödlicher unerwünschter Ereignisse. Damit vereint Ivosidenib + Azacitidin eine hohe klinische Wirksamkeit mit einer für die vulnerable Zielpopulation relevanten guten Verträglichkeit. Der hohe Stellenwert von Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet wird durch aktuelle nationale und internationale Leitlinien gestützt. Unter anderem empfehlen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO-), National Comprehensive Cancer Network (NCCN-) und American Society of Hematology (ASH)-Leitlinien sowie die European LeukemiaNet (ELN)-Empfehlungen Ivosidenib + Azacitidin auf Grundlage der	Die vorliegenden Leitlinien nennen als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, vorrangig Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA; Azacitidin oder Decitabin). Nachrangig werden Venetoclax in Kombination mit LDAC (niedrig dosiertes Cytarabin) sowie die Monotherapien Azacitidin und Decitabin genannt.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AGILE-Daten als zielgerichtete Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit IDH1-mutierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind (DGHO 2025; Döhner et al. 2024a; Pollyea et al. 2025; Sekeres et al. 2026). Hervorzuheben ist, dass Ivosidenib + Azacitidin derzeit die einzige spezifisch auf die IDH1-Mutation ausgerichtete zielgerichtete Erstlinientherapie darstellt. Bereits 2023 bezeichnete die DGHO diese Kombination in ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung ausdrücklich als „neuen Standard“ für diese Patientengruppe, was den Status von Ivosidenib + Azacitidin als aktuellen leitliniengestützten Standard im Anwendungsgebiet untermauert (G-BA 2024d). Auch aktuelle Versorgungsdaten unterstreichen die hohe klinische Relevanz von Ivosidenib + Azacitidin im Versorgungsalltag. Mit einem Erstlinienanteil von rund 74 % bis Ende 2025 hat sich Ivosidenib + Azacitidin rasch als zentrale Therapieoption für Patienten mit IDH1-mutierter AML etabliert (IQVIA 2026). Die schnelle und konsistente Aufnahme in nationale und internationale Leitlinien sowie die breite Implementierung in der Versorgung verdeutlichen den hohen Stellenwert dieser zielgerichteten Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet.	Ivosidenib ist explizit für Patientinnen und Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation zugelassen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, weshalb Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier: Vor dem Hintergrund der ungünstigen Prognose, der molekularen Heterogenität der AML und des hohen medizinischen Bedarfs bietet Ivosidenib + Azacitidin erstmals eine spezifisch gegen mutiertes IDH1 gerichtete Therapie mit klinisch bedeutsamem patientenrelevantem Nutzen. Da den ausgeprägten Nutzenaspekten keine relevanten Schadensaspekte gegenüberstehen, ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Placebo + Azacitidin.	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivosidenib aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „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.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse aus der Studie AGILE vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens unterschiedliche indirekte Vergleiche nach Bucher von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin gegenüber Venetoclax in Kombination mit Azacitidin über den Brückenkomparator Azacitidin in Kombination mit Placebo vor. Hierfür wurden die Studie AGILE auf der Interventionsseite und die Studie VIALE-A auf der der Vergleichsseite eingeschlossen. Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die vorgelegten indirekten Vergleiche werden insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Somit liegen insgesamt keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine IDH-R132-Mutation aufweisen und nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, gegenüber der für den vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist somit nicht belegt.
S. I.5, Z. 18-21; S. I.6, Z. 6-11	**3. Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *Zweckmäßige Vergleichstherapie:* • *Venetoclax in Kombination mit Azacitidin* *A. oder* • *Venetoclax in Kombination mit Decitabin* *Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die aktuellen Leitlinien empfehlen – neben Ivosidenib + Azacitidin – die Kombination aus Venetoclax mit Azacitidin bzw. mit Decitabin als primäre Behandlungsoption für unfitte / ältere Patientinnen und Patienten mit IDH1-mutierter, unbehandelter AML. Eine Monotherapie mit*	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Azacitidin bzw. Decitabin wird als nachrangige Option eingestuft. Die Vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. **Anmerkungen Servier:** Für die Auswahl der zVT sind die Kriterien des § 6 AM-NutzenV heranzuziehen. Eine Festlegung hierzu hatte der G-BA bereits im Beratungsgespräch vom 13.04.2022 getroffen und als zVT für Ivosidenib zur Behandlung der AML unter anderem Azacitidin als Monotherapie bestimmt. Hieran ist festzuhalten. Ergänzend zu der in Modul 3 des Dossiers dargestellten Herleitung der zVT auf Basis der Kriterien des 5. Kapitels § 6 Absatz 3 Verfahrensordnung des G-BA wird diese Einordnung im Folgenden anhand von Evidenz aus aktuellen Leitlinien, der Versorgungsrealität sowie durch publizierte Studiendaten und Real-World-Daten dargestellt. **3.1 Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse** Der G-BA weist darauf hin, dass die Aussagen zur zVT auf den zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse beruhen und demgemäß unter dem Vorbehalt stehen, dass sich zukünftig eine neue Sachlage ergeben könnte. Soweit dies aber nicht der Fall ist, sind die im Rahmen einer Beratung erhaltenen Auskünfte als verbindlich anzusehen (LSG	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

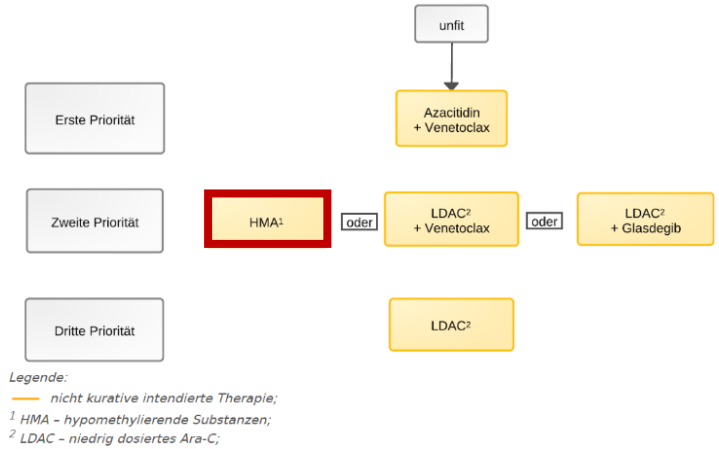
Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berlin-Brandenburg, B. v. 28.02.2013, L 7 KA 106/12 KL ER – juris, RN 49, Landessozialgericht Berlin-Brandenburg 2013). Eine derartige wesentliche Änderung ist seit dem Beratungsgespräch vom 13.04.2022 nicht eingetreten. Im Indikationsgebiet der AML existieren derzeit keine S3-Leitlinien. Dies hat auch der G-BA für die bei der Herleitung der zVT herangezogenen Leitlinien der NCCN und Alberta Health Services (AHS) so eingeschätzt. Sowohl für die NCCN- als auch die AHS-Leitlinie gilt: „Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase- 1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, wird die LL [Leitlinie] ergänzend dargestellt.“ (G-BA 2026a). Damit liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine evidenzbasierten S3-Leitlinien vor, sodass für die Ableitung der zVT vorrangig solche Leitlinien zu berücksichtigen sind, die den deutschen Versorgungskontext adäquat abbilden. Die NCCN- und AHS-Leitlinien erfüllen weder die Anforderungen einer S3-Leitlinie noch bilden sie den deutschen Versorgungskontext ab. Daher ist für	

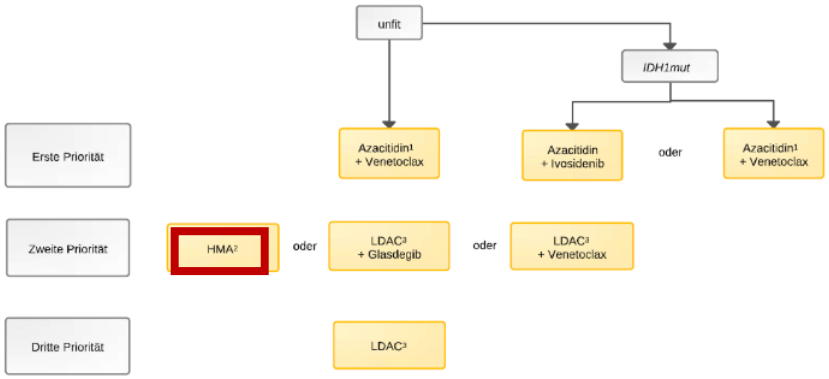
Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Ableitung der zVT auf Leitlinien abzustellen, die die Versorgung in Deutschland unmittelbar abbilden, sowie ergänzend auf europäische Leitlinien mit vergleichbarem Versorgungskontext. Die Leitlinie der DGHO bildet die deutsche Versorgungsrealität unmittelbar ab und wird deswegen zur Herleitung der zVT herangezogen. Diese empfiehlt die HMA-Monotherapie weiterhin für AML-Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind. Die Leitlinienentwicklung bestätigt dies wie folgt: **1. Beratungsgespräch: 13.04.2022** DGHO-Leitlinie 2021 (DGHO 2021)	

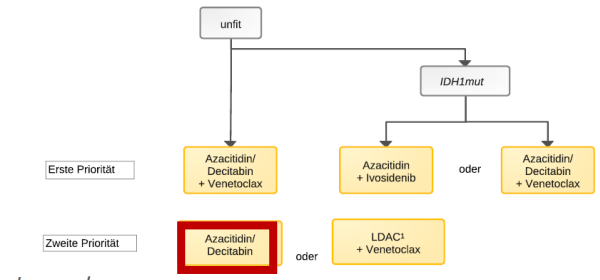
Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 3: Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Patienten  *Legende:* *nicht kurative intendierte Therapie;* *1 HMA – hypomethylierende Substanzen;* *2 LDAC – niedrig dosiertes Ara-C;* **Beschlussfassung: 18.01.2024** DGHO-Leitlinie 2023 (DGHO 2023)	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 3: Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Pat.  *Legende:* *nicht kurative intendierte Therapie;* *[1] bei Kontraindikationen gegen Azacitidin kann Decitabin eingesetzt werden* *[2] HMA – hypomethylierende Substanzen* *[3] LDAC – niedrig dosiertes Ara-C;* **2. Beratungsgespräch: 30.01.2026** DGHO-Leitlinie 2025 (DGHO 2025)	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 3: Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Pat.  *Legende:* *nicht kurative intendierte Therapie;* *1 LDAC – niedrig dosiertes Ara-C;* Die DGHO-Leitlinien der Jahre 2021 bis 2025 belegen durchgängig, dass die HMA-Monotherapie trotz Venetoclax-basierter Kombinationstherapien weiterhin eine relevante Therapieoption darstellt. Entsprechendes ergibt sich auch aus aktuellen internationalen Leitlinien (DGHO 2021, 2023, 2025; Döhner et al. 2024a; NVvH 2025; Pollyea et al. 2025; Sekeres et al. 2026). Keine der seit 2024 erschienenen neuen Erkenntnisse hob diese therapeutische Vielfalt auf, zumal Venetoclax-Kombinationen (EU-Zulassung seit Mai 2021) bereits in den früheren Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt wurden.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Leitlinien dokumentieren damit konsistent, dass Venetoclax-basierte Kombinationstherapien die HMA-Monotherapie nicht vollständig ersetzt haben. Diese leitlinienbasierte Differenzierung zwischen der Kombinations- und der HMA-Monotherapie entspricht dem Konzept der individualisierten Therapie älterer AML-Patienten. In dieser Patientenpopulation orientiert sich die Behandlungsentscheidung primär an Fitness, Komorbiditäten, Krankheitsbiologie und Therapiezielen (Ferrara et al. 2025; NVvH 2025). Eine europäische Expertengruppe empfiehlt die HMA-Monotherapie insbesondere bei unfitten, älteren oder komorbiden Patienten, bei erhöhtem Risiko für Myelosuppression oder Infektionen, bei bestimmten molekularen Konstellationen (z. B. Tumor Protein P53 [TP53] Mutationen), bei Kontraindikationen gegen Venetoclax oder auf Patientenwunsch (Ferrara et al. 2025). Die mit Venetoclax + HMA verbundene Anforderung an das Therapiemanagement unterstreicht die Relevanz der HMA-Monotherapie als weniger intensive Alternative. Für die Induktionsphase mit Venetoclax + Azacitidin wird bei den meisten Patienten ein stationärer Krankenhausaufenthalt empfohlen. Die umfangreichen Voraussetzungen (Ausschluss u.a. von Merkmalen	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eines Tumorlysesyndroms, signifikante Komorbiditäten, kürzliche schwere Infektion, schlechte Compliance, schlechte soziale Unterstützung) für eine sichere ambulante Therapieeinleitung verdeutlichen die erhebliche Behandlungskomplexität der Kombinationstherapie (Wei et al. 2025). Vor dem Hintergrund der mit Venetoclax + HMA verbundenen Toxizitäten, Monitoring-Aufwand und Belastungen für die Lebensqualität der Patienten bleibt die HMA-Monotherapie als weniger intensive Therapieoption weiterhin Bestandteil des therapeutischen Spektrums. Die aktuelle ELN-Empfehlung zur genetischen Risikostratifizierung bei AML, stützt diese differenzierte Betrachtung, indem sie den Behandlungskontext weniger intensiver Therapien auf Basis von Evidenz zu HMA als Monotherapie, Ivosidenib + Azacitidin sowie Venetoclax + HMA abbilden (Döhner et al. 2024a). Dabei adressiert diese ELN-Empfehlung erstmals spezifisch die Limitationen früherer Klassifikationssysteme bei älteren bzw. nicht für intensive Therapien geeigneten Patienten und stellt eine an diesen Versorgungskontext angepasste prognostische Einordnung bereit (Döhner et al. 2024a). Die explizite Einbeziehung der HMA-Monotherapie in die Klassifikation verdeutlicht ihre weiterhin bestehende Relevanz als Therapieoption im Anwendungsgebiet, eine fehlende praktische Bedeutung würde sich in einer	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nichtberücksichtigung widerspiegeln. Die ELN-Empfehlung stammt aus dem Jahr 2024 und bildet weiterhin den aktuellen Erkenntnisstand ab, da seither – wie oben dargestellt – keine grundlegenden neuen evidenzgenerierenden Erkenntnisse vorliegen, die zu einer Neubewertung der verfügbaren Therapieoptionen geführt hätten. Darüber hinaus zeigt die der ELN-Empfehlung zugrunde liegende Evidenz, dass auch innerhalb dieses Behandlungskontextes eine ausgeprägte molekulare Heterogenität besteht, die sich sowohl im natürlichen Krankheitsverlauf als auch im Therapieansprechen widerspiegelt. Dabei werden genetisch definierte Subgruppen mit deutlich unterschiedlicher Prognose beschrieben: Insbesondere ist die DDX41-mutierte AML mit günstigen klinischen Verläufen assoziiert, während TP53-Mutationen konsistent mit ungünstigen Verläufen einhergehen. Darüber hinaus werden weitere genetische Aberrationen wie FLT3-ITD im Kontext weniger intensiver Therapien insgesamt mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht. Über die Leitlinien und Expertenempfehlungen hinaus bestätigt auch die Versorgungsrealität, dass die HMA-Monotherapie weiterhin eine relevante Behandlungsoption in der Versorgung	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	darstellt und nicht vollständig von den Kombinationstherapien abgelöst wurde (Solana-Altabella et al. 2025; Ucciero et al. 2023). Eine IQVIA-Oncology-Dynamics-Analyse zeigt, dass unter den nicht-intensiv behandelten Patienten der HMA-Monotherapie-Anteil Ende 2023 bei 21 % und Ende 2025 bei rund 14 % lag. Der Venetoclax + HMA-Anteil lag 2023 noch bei 74 % und 2025 bei 62 %. Der Anteil von Ivosidenib lag bei Markteinführung 2023 bei 1 % und stieg bis 2025 auf 10 % an (IQVIA 2026). Sowohl der HMA-Monotherapie als auch der Venetoclax + HMA Anteil sind von 2023 bis 2025 gesunken, wohingegen der Ivosidenib + Azacitidin Anteil gestiegen ist. In einer aktuellen multizentrischen retrospektiven Real-World-Analyse an drei deutschen Zentren, erhielten rund 40 % der AML-Patienten, die für eine intensive Chemotherapie ungeeignet waren, eine HMA-Monotherapie (Acker et al. 2024). Auch die DGHO hat die fortbestehende Relevanz von HMA-Monotherapien im Verfahren zu Decitabin/Cedazuridin im Jahr 2024 bestätigt (G-BA 2024e).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zwischenfazit Der nach § 6 AM-NutzenV maßgebliche Erkenntnisstand hat sich seit dem Jahr 2022 nicht in einer Weise verändert, die ein Abweichen von der damals benannten zVT in vorliegender Form rechtfertigen könnte. Die HMA-Monotherapie ist daher weiterhin zur sachgerechten Abbildung des Anwendungsgebiets zu berücksichtigen. **3.2 Molekulare Abhängigkeit des Therapieansprechens von Venetoclax-basierten Kombinationstherapien** Das Ansprechen auf Venetoclax-basierte Kombinationstherapien ist heterogen und in wesentlichem Umfang vom molekularen Risikoprofil abhängig. Eine molekulare Stratifizierungsanalyse von Döhner et al. (2024), zeigt auf Grundlage von VIALE-A und einer Phase-1b-Studie, dass das OS unter Venetoclax + Azacitidin genomisch geprägt ist und durch die ELN-Risikoklassifikationen von 2017 und 2022 nicht hinreichend abgebildet wird (Döhner et al. 2024b). Diese Limitationen bestehender Klassifikationssysteme werden auch in den aktuellen ELN-2024-Empfehlungen explizit aufgegriffen und waren Anlass für die Entwicklung einer angepassten genetischen Risikoklassifikation für weniger intensiv behandelte Patienten (Döhner et al. 2024a).	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das in Döhner et al. 2024b zugrunde gelegte Modell auf Basis der Gene TP53, FLT3-ITD, NRAS und KRAS unterschied drei Gruppen. Ein signifikanter OS-Vorteil gegenüber Placebo + Azacitidin ergab sich allein in der Gruppe mit hohem prognostischem Vorteil (definiert durch TP53-Wildtyp ohne FLT3-ITD sowie ohne KRAS-/NRAS-Mutationen); in der intermediären Gruppe (TP53-Wildtyp mit FLT3-ITD und/oder KRAS-/NRAS-Mutationen) blieb der Effekt nicht signifikant, in der TP53-geprägten Gruppe mit geringem prognostischem Vorteil fehlte er vollständig (Döhner et al. 2024b). AML ist aufgrund von Co-Mutationen und Gen-Gen-Interaktionen keine homogene Entität und der prognostische Einfluss einzelner Mutationen, einschließlich IDH1, ist vom jeweiligen molekularen Gesamtrisikoprofil abhängig. Konkret bedeutet dies, dass auch AML-Patienten mit IDH1-Mutation über verschiedene molekulare Risikogruppen verteilt sind und keine prognostisch homogene Population bilden, was das individuelle Therapieansprechen beeinflussen kann (Papaemmanuil et al. 2016). Entsprechend waren Patienten mit IDH1-Mutation in molekularen Stratifizierungsanalysen von Döhner et al. 2024b in allen drei Risikogruppen vertreten, jeweils mit entsprechend unterschied-	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lichem Therapieansprechen auf Venetoclax + Azacitidin. Ein relevanter Anteil der IDH1-mutierten Patienten zeigte keinen statistisch signifikanten Vorteil im OS durch Venetoclax + Azacitidin (Döhner et al. 2024b). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer individualisierten Therapieentscheidung. Dies steht auch im Einklang mit den ELN-2024-Empfehlungen (Döhner et al. 2024a), in denen entsprechende molekulare Unterschiede im Therapieansprechen bereits berücksichtigt werden. Diese Heterogenität wird auch durch eine retrospektive Real-World-Kohortenstudie von Lachowiez et al. 2026 bestätigt: IDH1-mutierte AML-Patienten erreichten unter Venetoclax + HMA ein medianes OS von 13,1 Monaten und damit keinen erkennbaren Vorteil gegenüber molekular nicht selektierten Patienten, jedoch deutlich ungünstigere Werte als Patienten mit IDH2- oder NPM1-Mutation (Lachowiez et al. 2026). Zudem war die mediane Behandlungsdauer unter Venetoclax bei IDH1-mutierten Patienten mit 3,2 Monaten gegenüber 7 Monaten für Patienten mit FLT3-ITD- oder NPM1-Mutation am kürzesten (Lachowiez et al. 2026), was auf eine geringere Therapietoleranz oder ein früheres Therapieversagen hindeuten kann.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Evidenz aus Studien und Versorgungspraxis zeigt damit übereinstimmend, dass IDH1-mutierte AML-Patienten eine heterogene Population darstellen und nicht durchgängig von Venetoclax-basierten Kombinationstherapien profitieren. Das Ansprechen hängt vielmehr vom jeweiligen molekularen Risikokontext ab. Vor diesem Hintergrund bleibt die HMA-Monotherapie als zVT-relevante Option erforderlich. **Zwischenfazit** Die vorliegende Evidenz rechtfertigt die Beschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Venetoclax + HMA nicht. Zur sachgerechten Definition der zVT und Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib ist die HMA-Monotherapie weiterhin zu berücksichtigen. **3.3 Die zVT muss alle Patientengruppen umfassen** Die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V erstreckt sich auf das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels. Die zVT muss daher alle relevanten Patientenpopulationen adäquat abbilden. Da die HMA-Monotherapie weiterhin leitlinien- und wie dargestellt versorgungsrelevant ist, wäre es	Die vorliegenden Leitlinien nennen als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, vorrangig Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA; Azacitidin oder Decitabin). Nachrangig werden Venetoclax in Kombination mit LDAC (niedrig dosiertes Cytarabin) sowie die Monotherapien Azacitidin und Decitabin genannt. Unabhängig vom Mutationsstatus werden die Venetoclax-haltigen HMA-Kombinationstherapien gegenüber den Monotherapien bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, in den vorliegenden Leitlinien bevorzugt empfohlen. Die vorliegenden systematischen Reviews zeigen einen Vorteil der Venetoclax-haltigen Kombinationstherapien gegenüber einer alleinigen

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sachlich nicht gerechtfertigt, die zu Ivosidenib vorliegende Evidenz gegenüber Azacitidin unberücksichtigt zu lassen. Eine auf Venetoclax-Kombinationen verengte zVT blendet relevante klinische Evidenz aus und bildet das Behandlungspotenzial von Ivosidenib nur unvollständig ab. Dies widerspricht dem Grundsatz einer sachgerechten und fairen Arzneimittelbewertung (vgl. BSG, U. v. 24.11.2004, B 3 KR 10/04 R – juris, RN 19 ff.Bundessozialgericht 2004). **Zwischenfazit** Nur die Berücksichtigung von Azacitidin, Decitabin, Glasdegib + niedrig dosiertem Cytarabin, Venetoclax + Azacitidin und Venetoclax + Decitabin bildet das zugelassene Anwendungsgebiet sowie die hierfür einschlägige Evidenz vollständig ab. Eine Beschränkung auf Venetoclax-Kombinationen wäre demgegenüber unvollständig. **3.4 Anwendung gleicher Bewertungsmaßstäbe** Für die Bestimmung der zVT gelten einheitliche Bewertungsmaßstäbe. Andernfalls bestünde die Gefahr einer Wettbewerbsverzerrung (vgl. BSG, U. v. 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R – juris, RN 35 Bundessozialgericht 2006). Deshalb sieht § 6 Abs. 3 AM-NutzenV ausdrücklich vor, dass für Arzneimittel einer	Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten mit AML. Auch im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sowie in der mündlichen Anhörung bestätigten die klinischen Experten den Stellenwert von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie Venetoclax in Kombination mit HMA als Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Entsprechend der klinischen Stellungnehmer werden HMA-Monotherapien lediglich eingesetzt, wenn eine Kombinationstherapie nicht möglich ist. Glasdegib in Kombination mit LDAC ist ebenfalls für das vorliegende Anwendungsgebiet unabhängig des Mutationsstatus zugelassen. Für Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 18. Februar 2021 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber niedrig dosiertem Cytarabin festgestellt. In der NCCN-Leitlinie wird Glasdegib in Kombination mit LDAC nicht als empfohlene Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit einer IDH-1 Mutation genannt. Des Weiteren wird für Patientinnen und Patienten mit AML ohne Konkretisierung des Mutationsstatus in den vorliegenden Leitlinien Glasdegib in Kombination mit LDAC als nachrangig gegenüber den Venetoclax-haltigen Kombinationstherapien empfohlen. Glasdegib in Kombination mit LDAC wird daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit IDH-1 Mutation aufgenommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen ist. Dieses in § 6 Abs. 3 AM-NutzenV kodifizierte allgemeine Rechtsprinzip gilt generell für die Nutzenbewertungen im gleichen Therapiegebiet, auch wenn unterschiedliche Wirkstoffklassen betroffen sind. Der G-BA hat durch Beschluss vom 15.08.2024 die Kombination aus Decitabin/Cedazuridin für das Anwendungsgebiet der Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, die für eine Standard-Induktions-chemotherapie nicht in Frage kommen, ebenfalls Azacitidin als Monotherapie als Teil der zVT festgelegt (G-BA 2024e). In den Tragenden Gründen erläuterte der G-BA, dass weder Azacitidin noch Decitabin dem jeweils anderen überlegen seien und man nach Einführung der Venetoclax-Kombinationen weiterhin beiden Monotherapien einen entsprechenden Stellenwert beimisst (G-BA 2024c). Der fortbestehende Stellenwert der HMA-Monotherapie ist ausdrücklich anerkannt worden. Es gibt keine wissenschaftliche oder versorgungsbezogene Rationale, diese Einschätzung zu ändern. Es ist nicht ersichtlich, dass sich seit der damaligen Feststellung des G-BA ein neuer Erkenntnisstand zum Stellenwert der Monotherapie ergeben hat. Vielmehr entspricht dies dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Eine abweichende	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung von Ivosidenib ließe sich daher mit dem Gebot einheitlicher Bewertungsmaßstäbe nicht vereinbaren. **Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:** Seit dem G-BA-Beschluss zu Decitabin/Cedazuridin vom August 2024 haben sich weder die Evidenzlage noch die Versorgungspraxis in einer Weise verändert, die eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen könnte. Die ausschließliche Benennung von Venetoclax + Azacitidin bildet das therapeutisch relevante Spektrum des Anwendungsgebiets nicht vollständig ab. Als zweckmäßige Vergleichstherapie sind daher folgende Therapien zu berücksichtigen: • Azacitidin oder • Decitabin oder • Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder • Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: - Venetoclax in Kombination mit Azacitidin *oder* - Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Venetoclax in Kombination mit Decitabin Unter Berücksichtigung aller Aspekte ist die HMA-Monotherapie weiterhin angemessener Bestandteil der zVT. Daher ist der Zusatznutzen von Ivosidenib gegenüber der HMA-Monotherapie Azacitidin abzuleiten.	
S. I.6, Z. 18-22; S. I.6, Z 24-26	**4. Relevanz der AGILE-Studie im Anwendungsgebiet** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *Die Patientinnen und Patienten erhielten im Interventionsarm Ivosidenib + Azaciditin bzw. im Vergleichsarm Placebo + Azacitidin. Die Studie ermöglicht somit keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.* *Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.* **Anmerkungen Servier:** Wie unter Punkt 3. begründet, betrachtet Servier die Azacitidin-Monotherapie weiterhin als geeignete zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da die Studie AGILE die Kombination	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin vergleicht, ist sie somit zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet. **Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:** In der Studie AGILE ist mit dem Vergleich gegenüber einer Azacitidin-Monotherapie die zVT in geeigneter Weise umgesetzt. Damit ist die Studie zur Ableitung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin heranzuziehen.	Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.
S. I.12, Z. 11-15	**5. Patientenpopulation** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *Darüber hinaus ist aufgrund der erst im späten Studienverlauf mit Amendement 5, Version 6.0 des Studienprotokolls (09.01.2020) eingeführten Einschlusskriterien unklar, ob tatsächlich für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine intensive Induktionschemotherapie ungeeignet war.* **Anmerkungen Servier:** Die Studienpopulation der AGILE-Studie entspricht in hohem Maße den klinischen Charakteristika der im deutschen Versorgungsalltag behandelten Patienten mit IDH1-mutierter AML, die für eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommen und kann daher zur	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ableitung des Zusatznutzens analog zum Erstverfahren herangezogen werden. **5.1 Eignung der Gesamtpopulation der AGILE-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens** Bereits im Erstverfahren nach § 35a SGB V hat der G-BA im Beschluss vom 18.01.2024 auf Basis der AGILE-Studie einen erheblichen Zusatznutzen von Ivosidenib festgestellt und hierbei die Gesamtpopulation der Studie als bewertungsrelevant akzeptiert (G-BA 2024a). Die ursprünglich im Beratungsgespräch vom 13.04.2022 (Verfahrensnummer 2022-B-019) diskutierte „adaptierte AML-Subpopulation“ wurde im finalen Beschluss nicht herangezogen, da der G-BA der Argumentation folgte, dass die Gesamtpopulation aufgrund von Alter und Komorbiditäten der Patienten geeignet ist. Die Ergebnisse der adaptierten Subpopulation waren zudem konsistent zur Gesamtpopulation. Die Definition der nicht-fitten Patienten erfolgte in AGILE in Übereinstimmung mit internationalen wissenschaftlichen Standards sowie in enger Abstimmung mit regulatorischen Behörden, sodass jeder Studienteilnehmer per Definition für eine Standard-Induktionschemotherapie ungeeignet war. Die verwendeten Kriterien wurden sowohl von der FDA als auch von	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) akzeptiert und zusätzlich durch deutsche Ethikkommissionen bestätigt. Die in AGILE verwendeten Kriterien entsprechen den Empfehlungen relevanter nationaler und internationaler Leitlinien. Diese betonen übereinstimmend, dass die Eignung für eine intensive Chemotherapie individuell unter Berücksichtigung von Alter, ECOG-Performance-Status, Komorbiditäten und ärztlicher Einschätzung zu bewerten ist. Entsprechend sollte die Einteilung von AML-Patienten in „fit“ und „unfit“ nicht auf starren Einzelkriterien beruhen, sondern erfordert eine integrierte Bewertung mehrerer klinischer Parameter (Weidl et al. 2026). Die Kriterien stehen zudem im Einklang mit den etablierten Ferrara-Kriterien (Ferrara et al. 2013), erweitern diese jedoch um eine stärker kombinatorische Betrachtung relevanter klinischer Einflussfaktoren. Die AGILE-Studie bildet die klinisch relevante Population älterer und komorbider AML-Patienten adäquat ab. Das mediane Alter lag bei 76 Jahren; über 98 % der Patienten waren älter als 60 Jahre. Ein ECOG-PS von 2 wird in den Leitlinien als relevanter Faktor gegen eine intensive Chemotherapie beschrieben. Studien und Metaanalysen zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für Frühsterblichkeit und therapieassoziierte Komplikationen bei	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit ECOG-PS ≥ 2, insbesondere in Kombination mit höherem Alter (Hao et al. 2022; Laribi et al. 2021). Alle Patienten mit ECOG-PS = 2 (ca. 35 % aller Patienten) wiesen zusätzliche Komorbiditäten auf. Insbesondere die Kombination aus eingeschränktem Performance-Status, höherem Alter und Komorbiditäten bestimmt die Verträglichkeit und den potenziellen Nutzen einer intensiven Chemotherapie maßgeblich (Weidl et al. 2026). Zu den in der AGILE berücksichtigten Komorbiditäten zählen insbesondere schwere kardiale, pulmonale, renale und hepatische Erkrankungen. Zusätzlich konnte jede weitere Komorbidität berücksichtigt werden, die nach Einschätzung des behandelnden Studienarztes gegen eine intensive Induktionschemotherapie sprach. Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen der Leitlinien, wonach die individuelle klinische Einschätzung des behandelnden Arztes einen zentralen Bestandteil der Therapieentscheidung darstellt. Eine solche integrierte klinische Bewertung der Fitness ist erforderlich und kann nicht durch isolierte Einzelkriterien ersetzt werden (Weidl et al. 2026).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zwischenfazit: Die Gesamtpopulation der AGILE-Studie ist geeignet und valide, um den Zusatznutzen von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin in der zugelassenen Patientenpopulation zu bewerten. Dies wurde bereits durch den G-BA im Erstverfahren anerkannt. **5.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext** Die Ergebnisse der AGILE-Studie sind in hohem Maße auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies ergibt sich sowohl aus den Patientencharakteristika als auch aus der geographischen Zusammensetzung der Studienpopulation sowie der Einbindung deutscher Studienzentren. Die Studie wurde unter substanzieller Beteiligung europäischer Zentren durchgeführt. Insgesamt nahmen 17 deutsche Studienzentren an der Studie teil. Zusätzlich wurden Patienten in weiteren europäischen Ländern behandelt, unter anderem in Frankreich, Österreich, den Niederlanden und der Tschechischen Republik. Die Patientenversorgung erfolgte damit unter Bedingungen, die dem deutschen Versorgungssystem strukturell und medizinisch eng entsprechen. Auch die demographischen Charakteristika der AGILE-Population spiegeln die Versorgungssituation in Deutschland wider. Das	Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mediane Erkrankungsalter bei AML liegt in Deutschland bei 72,8 Jahren (Baden et al. 2025). In AGILE lag das mediane Alter in beiden Studienarmen bei 76 Jahren. Damit repräsentiert die Studie die für AML typische ältere Patientenpopulation in besonderem Maße. Zudem wurde die klinische Realität hochvulnerabler Patienten adäquat abgebildet. Alle Patienten im Alter über 75 Jahre wiesen mindestens eine zusätzliche Komorbidität auf. Darüber hinaus lagen bei sämtlichen Patienten mit ECOG-PS 2 weitere Komorbiditäten vor. Damit wurden genau jene klinischen Konstellationen berücksichtigt, die in der täglichen Versorgungspraxis die Entscheidung gegen eine intensive Induktionschemotherapie maßgeblich beeinflussen. Die Geschlechterverteilung der Studie entspricht ebenfalls epidemiologischen Daten aus Deutschland. AML tritt häufiger bei Männern auf (Baden et al. 2025; Kraywinkel und Spix 2017). Auch in AGILE war der Männeranteil höher als der Frauenanteil (80 Männer vs. 68 Frauen). Die Übertragbarkeit wird zusätzlich dadurch gestützt, dass die Entscheidung über die Eignung für eine intensive Chemotherapie in der klinischen Praxis grundsätzlich individualisiert erfolgt (DGHO	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2025; Döhner et al. 2024a; Heuser et al. 2020; Sekeres et al. 2026). Genau dieses Vorgehen wurde auch in AGILE umgesetzt, indem neben objektivierbaren Parametern stets die ärztliche Gesamteinschätzung berücksichtigt wurde. Dieses Vorgehen entspricht ausdrücklich den Empfehlungen der Leitlinien. **Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:** Die Gesamtpopulation der AGILE-Studie ist geeignet und valide, um den Zusatznutzen von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin in der zugelassenen Patientenpopulation zu bewerten. Die verwendeten Kriterien zur Definition nicht-fitter Patienten entsprechen nationalen und internationalen Leitlinien, etablierten wissenschaftlichen Standards sowie der klinischen Versorgungspraxis. Die Patientencharakteristika, die Beteiligung deutscher Studienzentren sowie die leitlinienkonforme Definition der Nicht-Eignung für eine intensive Chemotherapie gewährleisten eine adäquate Abbildung der klinischen Versorgungssituation in Deutschland. Dies wurde bereits durch den G-BA im Erstverfahren bestätigt.	Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.
	6. Ereignisfreies Überleben (EFS) **Nutzenbewertung des IQWiG:**	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.12, Z. 1–6	*Die erste Patientin oder der erste Patient wurde am 19.03.2018 in die Studie eingeschlossen. Im Studienverlauf wurde der primäre Endpunkt von „Gesamtüberleben“ in „ereignisfreies Überleben“ geändert (Amendment 5, Version 6.0 des Studienprotokolls vom 09.01.2020). Gleichzeitig wurde der Endpunkt Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt ergänzt. Weitere Endpunkte können den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugeordnet werden.* **Anmerkungen Servier:** Ursprünglich war das OS als primärer Wirksamkeitsendpunkt für die Studie AGILE geplant. Ermutigende vorläufige Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus einer früheren Phase-1-Studie (AG-221-AML-005) legten jedoch nahe, dass eine frühere Analyse des EFS in der Studie AGILE gerechtfertigt war (Montesinos et al. 2022). Basierend auf einer Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)-Beratung wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt von OS auf EFS geändert. Schätzungen des Stichprobenumfangs zeigten, dass diese Änderung eine kleinere (200 gegenüber 392 Patienten) und besser durchführbare Studie in dieser sehr seltenen Patientenpopulation ermöglichte. Das OS wurde als wichtiger sekundärer Endpunkt beibehalten, und es wurde ein	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hierarchisches Testverfahren verwendet, um die Gesamtfehlerrate vom Typ I zu kontrollieren (Montesinos et al. 2022). Der Änderungszeitpunkt des primären Endpunkts war deutlich vor dem primären Datenschnitt vom 18.03.2021 und beeinflusst damit die Datenvalidität nicht nachteilig, da OS als sekundärer Endpunkt weitergeführt und kontrolliert getestet wurde. Der regulatorische Kontext zeigt, dass Fachbehörden und Ethikgremien (Unabhängiges Datenüberwachungskomitee, IDMC) diesen Plan gebilligt haben. In der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie AGILE war EFS der primäre Endpunkt und wurde unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin signifikant verlängert (HR: 0,33; 95 %-KI 0,16–0,69; *p* = 0,002) (Montesinos et al. 2022). Nach 12 Monaten waren 37 % der Patienten im Ivosidenib-Arm ereignisfrei versus 12 % im Kontrollarm; EFS erfasst dabei klinisch gravierende Ereignisse (*Therapieversagen*, *Rezidiv*, *Tod*) und bildet den unmittelbaren Behandlungseffekt ab (Montesinos et al. 2022). Parallel zeigte sich ein Gesamtüberlebens-Vorteil (Datenschnitt Juni 2022, medianes Follow-up 28,6 Monate) mit einem medianen OS von 29,3 vs. 7,9 Monate (HR: 0,42; *p* < 0,0001) – und somit die längste bisher berichtete Überlebenszeit für diese Patientengruppe.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der G-BA schloss EFS in der ersten Nutzenbewertung mit der Begründung aus, im vorliegenden Anwendungsgebiet liege eine palliative Therapiesituation vor; EFS sei daher nicht patienten-relevant. Diese Sichtweise steht im Widerspruch zu regulatorischen und fachlichen Standards. Die EMA-Leitlinie zur klinischen Bewer-tung von Onkologika (EMA 2024) akzeptiert EFS als geeigneten Wirksamkeitsendpunkt bei hämatologischen Neoplasien auch außerhalb streng kurativer Settings, sofern die Daten ausreichend reif sind. Entsprechend begründet der EPAR für Tibsovo die EU-Zulassung ausdrücklich mit der signifikanten Verzögerung von Ereignissen (*Therapieversagen, Rückfall oder Tod*) und dem gleichzeitigen OS-Gewinn (EMA 2023b, 2024). Auch die ELN-Leitlinie 2022 empfiehlt EFS/Rezidivfreies Überleben (RFS) als robuste Endpunkte, da OS durch Folgetherapien zuneh-mend verzerrt sein kann und EFS den direkten Therapieeffekt widerspiegelt (Döhner et al. 2022). Die Patientenrelevanz der EFS-Komponenten ist belegt: Patienten im Rezidiv berichten eine deutlich höhere Symptomlast, mehr Distress und signifikant schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu Patienten in Remission (Kayastha et al. 2018).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht von Servier ist die Einordnung des EFS als patientenrelevanter Endpunkt lediglich im kurativen Setting, jedoch nicht im palliativen Setting, nicht 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. So konnten in der AGILE-Studie 6,8 % der Patienten im Ivosidenib-Arm eine nachfolgende Stammzelltransplantation erhalten (Servier Deutschland GmbH 2026c). Dies verdeutlicht, dass die Therapie mit Ivosidenib + Azacitidin als Brücke zur Transplantation fungieren kann, um eine potenziell kurative Stammzelltransplantation zu ermöglichen. Diese Ergebnisse werden durch Real-World-Daten gestützt. Eine retrospektive Real-World-Kohortenstudie auf Basis der TriNetX Datenbank der USA zeigt, dass unter Ivosidenib + Azacitidin ein Anteil der Patienten von ca. 30 % eine allogene Stammzelltransplantation erhielt (Zeidner et al. 2025). Hinzu kommt, dass in einer vergleichenden Real-World-Analyse unter Ivosidenib + HMA nicht nur bei mehr Patienten ein verbessertes EFS beobachtet wurde, sondern auch mehr Patienten erfolgreich einer allogenen	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stammzelltransplantation zugeführt werden konnten als unter Venetoclax + HMA (11 % vs. 3 %; *p* = 0,029) (Lachowiez et al. 2025). Dies deutet darauf hin, dass ein verbessertes EFS das notwendige Zeitfenster gibt, um Patienten eine nachfolgende allogene Stammzelltransplantation zu ermöglichen. Vor diesem Hintergrund ist die Wertung, EFS sei im vorliegenden AML-Setting nicht patientenrelevant, nicht nachvollziehbar. EFS misst die für Patienten maßgebliche Vermeidung klinisch einschneidender Ereignisse und steht für zusätzliche Zeit ohne Rückfall oder Therapieversagen. **Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:** EFS ist auch im hier vorliegenden palliativen Setting als patientenrelevant einzustufen, da ein relevanter Anteil der mit Ivosidenib behandelten Patienten in Folge der Therapie eine Stammzelltransplantation erhalten können. Damit ist im vorliegenden Verfahren der signifikante EFS-Gewinn aus der AGILE-Studie als patientenrelevant zu bewerten und für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.12, Z. 4–6	**7. Infektionen als Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkt** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *Weitere Endpunkte können den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugeordnet werden.* **Anmerkungen Servier:** Bei einer AML-Erkrankung sind Infektionen von besonderem Interesse, da diese eine der Hauptkomplikationen und Todesursachen der Erkrankung darstellen (DGHO 2025). Der G-BA hat in der Erstbewertung Infektionen als Sicherheitsendpunkt akzeptiert. Zusätzlich sind Infektionen als Wirksamkeitsendpunkt in diesem Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. **7.1 Bedeutung therapieassoziierter Infektionen im Anwendungsgebiet** Ursächlich für Infektionen sind sowohl die krankheitsbedingte Störung der normalen Hämatopoese als auch therapieassoziierte myelosuppressive Effekte mit konsekutiver Neutropenie und Immunsuppression (DGHO 2025; Pollyea et al. 2025; Sekeres et al.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2026; Shimony et al. 2025). Insbesondere bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, die aufgrund von Alter, Komorbiditäten oder eingeschränkter Organfunktion nicht für eine intensive Induktionstherapie geeignet sind, sind schwere Infektionen mit relevanter Morbidität, Hospitalisierung, Therapieunterbrechungen und erhöhter Mortalität assoziiert (DGHO 2025; Sekeres et al. 2026). Aktuelle europäische Expertenempfehlungen betonen, dass bei älteren, unfitten und komorbiden AML-Patienten insbesondere therapieassoziierte Toxizitäten, Neutropenie und Infektionsrisiken maßgebliche Therapieentscheidungskriterien darstellen (Ferrara et al. 2025). Auch unter weniger intensiven Therapien werden klinisch relevante Raten schwerer Infektionen und febriler Neutropenien berichtet, die häufig ein engmaschiges Monitoring, supportive Maßnahmen und Dosisanpassungen erforderlich machen (DGHO 2025; Ferrara et al. 2025). **Zwischenfazit** Die Vermeidung schwerer Infektionen ist ein zentrales Ziel der patientenorientierten AML-Therapie. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt es einen unmittelbar patientenrelevanten Krank-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	heitsaspekt dar, der Therapiefähigkeit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Prognose wesentlich beeinflusst. **7.2 Mutationsspezifischer Pathomechanismus bei IDH1-mutierter AML** Aktuelle Daten charakterisieren den spezifischen Defekt der Hämatopoese bei IDH1-mutierter AML und verdeutlichen, dass die bei diesen Patienten beobachtete schwere Neutropenie nicht lediglich eine unspezifische Folge der allgemeinen Knochenmarkinsuffizienz darstellt, sondern auf einem mutationsspezifischen Pathomechanismus beruht (Hakobyan et al. 2026). IDH1-R132-Mutationen in der AML gehen mit einer spezifisch schweren Neutropenie und stark reduzierter Granulopoese einher. Diese Beeinträchtigung ist klinisch nicht durch andere Faktoren wie die Knochenmarkblastenzahl oder begleitende Komorbiditäten erklärbar. Im direkten Vergleich zu Patienten mit IDH2-mutierter AML oder IDH-Wildtyp weisen IDH1-mutierte Patienten signifikant erniedrigte neutrophile Vorläuferzellen im Knochenmark sowie entsprechend niedrigere absolute Neutrophilenzahlen (ANC) im peripheren Blut auf ($p < 0{,}001$) (Hakobyan et al. 2026).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ursache für diesen klinischen Phänotyp ist eine zelleigene Blockade der Neutrophilenreifung. Diese entsteht dadurch, dass die IDH1-Mutation wesentliche genetische Programme in den myeloischen Vorläuferzellen unterdrückt (epigenetische Repression), was die weitere Ausdifferenzierung verhindert. Konkret identifizierten die Untersuchungen eine mangelnde Hochregulation des Transkriptionsfaktors CEBPE – eines Schlüsselproteins für die terminale Reifung von Neutrophilen. In präklinischen In-vivo- und In-vitro-Modellen führte die Induktion der IDH1-R132H-Mutation konsequent zu einer Proliferationshemmung und einer drastisch verminderten Bildung reifer neutrophiler Granulozyten, während andere Zelllinien, wie etwa Monozyten, unbeeinträchtigt blieben (Hakobyan et al. 2026). Zusammenfassend resultiert die IDH1-Mutation in einer spezifischen epigenetischen Repression von CEBPE, wodurch die Vorläuferzellen ohne gezielte therapeutische Intervention in einem unreifen Stadium verharren (Hakobyan et al. 2026). **Zwischenfazit** Bei IDH1-mutierter AML ist die Wiederherstellung der Hämatopoese aufgrund einer mutationsbedingten, epigenetischen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Blockade der Neutrophilenreifung von besonderer Bedeutung. Die Aufhebung dieser mutationsspezifischen Reifungsstörung adressiert die pathobiologische Ursache der schweren Neutropenie bei IDH1-mutierten Patienten und ist daher als wesentlicher therapeutischer Mechanismus zur Normalisierung der Granulopoese und zur Reduktion der krankheitsassoziierten Morbidität zu werten. **7.3 Infektionen als Wirksamkeitsendpunkt in der AGILE-Studie** Neben den klassischen Wirksamkeitsendpunkten wie EFS und objektive Ansprechrate (ORR) wurden im Clinical Study Report der AGILE-Studie Infektionen als klinische Parameter mit Relevanz für den patientenrelevanten Nutzen beschrieben. Diese Zuordnung verdeutlicht, dass Infektionen im Kontext der AML als Ergebnis der krankheitsbedingten Zytopenie und des klinischen Erkrankungs-verlaufs interpretiert werden können. Obwohl sie im Sicherheits-datensatz erfasst sind, stellen Infektionen bei AML krankheits-assoziierte Morbiditätsereignisse dar und können formal der Wirksamkeitsdomäne zugeordnet werden.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Phase-3-Studie AGILE zeigte, dass Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin die zentralen Wirksamkeitsendpunkte OS und EFS signifikant verbessert. Besonders relevant in der vorliegenden Zielpopulation ist, dass neben diesen Wirksamkeitsgewinnen kein Anstieg therapiebedingter hämatologischer Toxizität beobachtet wurde. Laut Montesinos *et al.* (2025) erholen sich Blutbildwerte unter Ivosidenib + Azacitidin sogar schneller und nachhaltiger als unter Placebo. So waren febrile Neutropenien unter Ivosidenib numerisch seltener (27,8 % vs. 33,8 %), und es gab keine signifikante Zunahme von Neutropenien (≥ Grad 3: 30,6 % vs. 21,6 %; *p* = 0,21) (Montesinos et al. 2025). Die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten irgendeines infektbedingten Ereignisses (jeglichen Schweregrads) war im Datenschnitt 30.06.2022 unter Ivosidenib + Azacitidin signifikant verlängert (HR: 0,48; 95 %-KI 0,28–0,82; *p* = 0,0058) gegenüber Placebo + Azacitidin, entsprechend einer Risikoreduktion von ~52 %. Auch die Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Infektion (*SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“*) war mit Ivosidenib + Azacitidin signifikant länger (HR: 0,54; 95 %-KI 0,33–0,87; *p* = 0,010). Dieser infektbezogene Vorteil steht im Einklang mit der beschleunigten	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Neutrophilen-Erholung unter Ivosidenib (zurückgeführt auf dessen differenzierungsfördernden Wirkmechanismus) und dem geringeren Anteil früher Rückfälle im Ivosidenib-Arm (Montesinos et al. 2025). In ergänzenden Infektionsanalysen (siehe Abschnitt I) zeigt sich für die betrachteten Datenschnitte hinweg ein konsistentes Muster zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin. Bei Betrachtung SMQ-basierten Definition traten weniger behandlungsassoziierte Infektionen unter Ivosidenib + Azacitidin als unter Placebo + Azacitidin auf. Dieser Befund zeigt sich insbesondere in der patientenbezogenen Inzidenz, der Anzahl wiederholter Infektionsereignisse, den expositionsadjustierten Infektionsraten und der Zeit bis zur ersten Infektion. Insgesamt zeigt sich, dass unter der Behandlung mit Ivosidenib signifikant weniger Infektionen aller Schweregrade sowie schwerwiegender Infektionen auftreten. Die Ergebnisse werden zusätzlich durch die Gabe von weniger Antibiotika während der Behandlungszeit im Ivosidenib + Azacitidin-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm,	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dem Auftreten weniger febriler Neutropenien und die schnellere und effektivere Erholung der Hämatopoese gestützt. Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens jeglicher und schwerwiegender Infektionen sowie tödlicher UE der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Die niedrigere Infektions- und Neutropenierate unter Ivosidenib + Azacitidin führt potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen und Hospitalisierungen. Neutropenie und Infektion sind demnach in diesem Setting von Patienten unmittelbar spürbare integrale Wirksamkeitsindikatoren. **Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier:** Schwere Infektionen und febrile Neutropenien haben einen zentralen Einfluss auf die Therapiefähigkeit, den klinischen Zustand und die Prognose von AML-Patienten. Im Kontext dieser	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vulnerablen Zielpopulation ist die Reduktion schwerer Infektionen nicht nur als Reduktion unerwünschter Ereignisse, sondern auch als patientenrelevante Morbiditätsminderung zu bewerten. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen stellt als Sicherheits- und Wirksamkeits-endpunkt einen bisher nicht erreichten klinisch und patienten-relevanten Vorteil dar.	
S. I.12, Z. 19-33	**8. Supportive Darstellung des indirekten Vergleichs (ITC) gegenüber Venetoclax + Azacitidin** **Nutzenbewertung des IQWiG:** *Es ist anzumerken, dass der pU darüber hinaus auch keinen adjustierten indirekten Vergleich vorgelegt hat, beispielsweise zum Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Kombination aus Venetoclax mit Azacitidin über den Brückenkomparator Azacitidin-Monotherapie. Daten zum Vergleich der Kombination aus Venetoclax + Azacitidin gegenüber einer Monotherapie mit Azacitidin bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, sind aus der Studie VIALE-A [14,15] verfügbar. Auch Ergebnisse, zumindest zum End-punkt Gesamtüberleben, sind für eine Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit IDH1-Mutation in den Publikationen öffentlich*	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verfügbar. Der pU selbst hat im Rahmen der Überprüfung des Orphan-Status durch die EMA Daten, insbesondere aus einer Netzwerk Metaanalyse vorgelegt, u. a. zum Vergleich zwischen Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Kombination aus Venetoclax mit Azacitidin für den Endpunkt Gesamtüberleben [16]. Aus dem Dossier des pU ist nicht ersichtlich, ob er für die vorliegende Bewertung die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs, beispielsweise nach Bucher [17], geprüft hat, da er hierzu keine Angaben macht. **Anmerkungen Servier:** Ein direkter Vergleich zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Venetoclax + Azacitidin liegt nicht vor. Daher hat Servier zusätzlich zu den direkt vergleichenden Ergebnissen der Studie AGILE einen indirekten Vergleich (ITC) gegenüber Venetoclax + Azacitidin durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung des ITC befindet sich im Anhang II und III dieses Dokuments. Im Folgenden werden die Methodik und die Ergebnisse des ITC zusammengefasst. Venetoclax + Azacitidin wird in den aktuellen DGHO-Leitlinien parallel mit Ivosidenib + Azacitidin als Therapieoption für die Erstlinientherapie von IDH1-mutierten AML-Patienten aufgeführt	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(DGHO 2025; Pollyea et al. 2025; Sekeres et al. 2026). Die niederländische Leitlinie HOVON/NVvH differenziert klar zwischen den Therapieoptionen nach molekularem Profil: Während Venetoclax-basierte Kombinationstherapien als Standard für Patienten ohne IDH1- oder TP53-Mutation empfohlen werden, wird für Patienten mit IDH1-mutierter AML die zielgerichtete Kombination aus Ivosidenib + Azacitidin empfohlen (NVvH 2025). In der DGHO-Leitlinie wird diese Gleichstellung dabei explizit mit dem Fehlen eines direkten Vergleichs begründet (DGHO 2025). Hintergrund ist, dass die Evidenz für Venetoclax + Azacitidin bei IDH1-mutierten AML-Patienten überwiegend auf post-hoc-Subgruppenanalysen mit kleinen Patientenzahlen beruht und mit erheblichen methodischen Unsicherheiten behaftet ist (DGHO 2025). Die parallele Nennung in den DGHO-Leitlinien ist somit methodisch begründet aber impliziert keine vergleichbare Evidenzstärke zwischen den Therapieoptionen. **Methodik** Hierfür wurde in einem ersten Schritt eine Recherche zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) durchgeführt, die die Kombinationstherapie Venetoclax + Azacitidin mit dem Brücken-	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	komparator Placebo + Azacitidin vergleicht (siehe Tabelle 17). Die Suchstrategien sind in Tabelle 15 und Tabelle 16 dargestellt. Zur Identifikation von geeigneten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivosidenib + Azacitidin wurde die im Rahmen des Dossiers durchgeführte Recherche herangezogen (Servier Deutschland GmbH 2026c). Im zweiten Schritt wurden der ITC nach der Methode von Bucher sowie ergänzend ein Bucher-Ansatz mit inverser Varianz (IV)-Gewichtung basierend auf den beiden identifizierten Zulassungs-studien AGILE und VIALE-A durchgeführt. Nach der Datenextraktion wurde eine Feasibility-Prüfung durchge-führt, um zu bewerten, ob die verfügbaren Daten zum OS für eine indirekte Evidenzsynthese geeignet sind und ob die Annahme der Transitivität bzw. Vergleichbarkeit der Studienpopulationen plausibel ist. Dabei wurden insbesondere Unterschiede in Patientenpopulationen, Endpunktdefinitionen und Baseline-Charakteristika berücksichtigt. Eine detaillierte Beschreibung der methodischen Vorgehensweise ist im Anhang dargestellt (siehe Abschnitt IIb).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse wurden anhand von Medianen, HR und 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurde für den Endpunkt OS die Proportional-Hazards-Annahme geprüft, um die Anwendbarkeit HR-basierter Vergleiche sicherzustellen. Der indirekte Vergleich zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Venetoclax + Azacitidin erfolgte über den gemeinsamen Komparator Azacitidin basierend auf in den Studien berichteten Effektschätzern unter Anwendung des Bucher-Ansatzes. Ergänzend wurde ein Ansatz mit inverser Varianzgewichtung eingesetzt, um die Effektschätzer unter Berücksichtigung ihrer Präzision zusammenzuführen. Insgesamt ermöglicht dieser Ansatz einen methodisch nachvollziehbaren und besonders transparenten Zugang zur relativen Wirksamkeit, unter der Voraussetzung hinreichender Vergleichbarkeit der zugrunde liegenden Studien, insbesondere vor dem Hintergrund der begrenzten Datenlage in der IDH1-spezifischen Population. **Ergebnisse der Recherchen** Die Ergebnisse der Recherchen sind in Abschnitt IIc.i dargestellt.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In den Studienpool sind die beiden Zulassungsstudien AGILE und VIALE-A eingeschlossen (siehe Tabelle 5). **Einordnung der Vergleichbarkeit der Studienpopulation** Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien AGILE und VIALE-A weisen wesentliche methodische Gemeinsamkeiten auf: Beide sind randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studien bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Auch zentrale Baseline-Charakteristika wie Alter, Geschlecht, ECOG-Status, Anteil primärer AML und zytogenetisches Risiko waren insgesamt vergleichbar. Einschränkend ist jedoch zu berücksichtigen, dass während die Studie AGILE ausschließlich Patienten mit IDH1-Mutation einschloss, erfolgte der Einschluss in die Studie VIALE-A unabhängig vom Mutationsstatus; IDH1-spezifische Ergebnisse liegen dort nur aus post-hoc-Subgruppenanalysen mit kleinen Fallzahlen vor. Die Vergleichbarkeit ist damit grundsätzlich gegeben, jedoch mit methodischen Unsicherheiten behaftet. Die detaillierte Charakterisierung der Studien findet sich in Abschnitt IIc.ii.	<u>Bewertung der indirekten Vergleiche</u> Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator ist die Ähnlichkeit der Studien. Bei den beiden Studien AGILE und VIALE-A handelt es sich um randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studien, die im März 2018 bzw. Februar 2017 begannen und aktuell noch laufen. Der Zeitraum der Studiendurchführung ist somit vergleichbar. Auch bezogen auf die Einschlusskriterien liegt eine annähernde Vergleichbarkeit der Studie AGILE mit der G-BA-Population der Studie VIALE-A vor, insbesondere vor dem Hintergrund vergleichbarer Kriterien für eine Nichteignung einer Standardinduktionstherapie. Es ergeben sich jedoch relevante Unterschiede der beiden Studien in Hinblick auf die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. In die Studie AGILE wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation eingeschlossen, während in der Studie VIALE-A lediglich 10 % der Patientinnen und Patienten diese Mutation aufweisen. Zwar bildet der pharmazeutische Unternehmer eine IDH1-Teilpopulation der VIALE-A-Studie, vor dem Hintergrund fehlender

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse **Direkte Evidenz aus AGILE gegenüber AZA** In der AGILE-Studie zeigte Ivosidenib + Azacitidin bereits im primären Datenschnitt einen deutlichen Vorteil gegenüber Placebo + Azacitidin, der sich im Datenschnitt der Langzeitbeobachtung bestätigte, mit konsistent günstigen HR für das OS (HR: 0,44 bzw. 0,42) und einem klar verlängerten medianen Überleben von 24,0 gegenüber 7,9 Monaten im primären Datenschnitt und 29,3 gegenüber 7,9 Monaten im Langzeitdatenschnitt. Damit ergibt sich ein konsistenter und klinisch relevanter Überlebensvorteil gegenüber einer Azacitidin-Monotherapie.	Patientencharakteristika dieser Population bleibt jedoch unklar, inwiefern die IDH1-Mutation einen möglichen Effektmodifikator unter der Therapie mit Venetoclax in Kombination mit Azacitidin darstellt. Diese Unsicherheit wird durch Auswertungen der IDH1-Teilpopulation der VIALE-A-Studie unterstützt, wobei für den Azacitidin-Arm ein deutlich kürzeres beobachtetes medianes Gesamtüberleben (2,2 Monate) in der VIALE-A-Studie gezeigt wurde als für den Azacitidin-Arm der Studie AGILE (7,9 Monate)[1]. Auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Experten darauf hingewiesen, dass es sich bei den Patientinnen und Patienten in den beiden Studien um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv handelt und ein Vergleich, insbesondere auch aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen

[1] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2020; 383(7): 617-629. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Konsistent dazu war auch das EFS für den primären Datenschnitt signifikant verbessert (HR: 0,33). Für die anhand der Datenverfügbarkeit für beide Studien für den späteren ITC ausgewählten Verträglichkeitsendpunkte zeigten sich folgende Ergebnisse: Für das UE Febrile Neutropenie gab es keinen signifikanten Unterschied (HR: 0,60), während Infektionen und parasitäre Erkrankungen unter Ivosidenib + Azacitidin signifikant seltener auftraten, sowohl zum primären Datenschnitt (HR: 0,67) als auch zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (HR: 0,68). SUE traten unter Ivosidenib + Azacitidin numerisch seltener auf, sowohl zum primären Datenschnitt (HR: 0,74) als auch zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (HR: 0,72). Auch SUE Febrile Neutropenie traten jeweils numerisch seltener auf (HR jeweils 0,63), während schwere UE und Therapieabbrüche zu beiden Datenschnitten mit einer vergleichbaren Häufigkeit beobachtet wurden (HR: 0,84 bzw. 0,81 und HR: 0,93 bzw. 0,90). **Vergleichsevidenz für VEN+AZA** In der VIALE-A-Studie zeigte Venetoclax + Azacitidin in der Gesamtpopulation einen deutlichen Vorteil gegenüber Placebo +	und Patienten mit einer IDH1-Mutation in der Studie VIALE-A, methodisch schwierig ist. Relevante Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der beiden Studien ergeben sich zudem in Bezug auf das Alter, den ECOG-PS und das zytogenetische Risikoprofil. Auch wenn das mediane Alter mit 76 bis 78 Jahren zwischen beiden Studienpopulationen vergleichbar scheint, zeigen sich unterschiedliche Altersverteilungen innerhalb der Populationen der jeweiligen Studien. So ist der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≥ 75 Jahre in der VIALE-A-Studie (G-BA-Population) mit > 80 % deutlich größer als in der Studie AGILE mit 56 %. Ähnliches ergibt sich für den Gesundheitszustand anhand des ECOG-PS, da in der Studie VIALE-A, im Gegensatz zur Studie AGILE, ein relevanter Anteil Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 3 eingeschlossen wurde. Auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil ist in der Studie VIALE-A höher als in der AGILE-Studie. Unklar bleibt ferner, inwieweit das in der Studie AGILE erlaubte alternative Therapieschema für den Brückenkomparator Azacitidin eingesetzt wurde und ob die Operationalisierung der Endpunkte für den indirekten Vergleich hinreichend vergleichbar sind, da dies vom pharmazeutischen Unternehmer nicht untersucht wurde.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Azacitidin, der sich über alle Datenschnitte hinweg konsistent bestätigte, mit signifikant günstigen HR für das OS (HR: 0,58 in der Gesamtpopulation bzw. 0,28 in der IDH1-Subgruppe) und einem verlängerten medianen OS von 10,2 gegenüber 2,2 Monaten in der IDH1-Subgruppe. Damit ergibt sich ein ausgeprägter Überlebens-vorteil gegenüber einer Azacitidin-Monotherapie. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass das in der IDH1-Subgruppe beobachtete OS unter Azacitidin-Monotherapie mit 2,2 Monaten im Vergleich zu anderen klinischen Studien deutlich niedriger ausfällt. So beträgt das mediane OS unter Azacitidin in der Gesamtpopulation der VIALE-A-Studie 9,6 Monate und liegt auch in der Phase-3-Studie AZA-AML-001 – der für die Zulassung von Azacitidin in der hier relevanten Patientenpopulation maßgeblichen Studie – bei etwa 10,4 Monaten (Dombret et al. 2015). Darüber hinaus wurde in der AGILE-Studie für die IDH1-Population ein OS von 7,9 Monaten unter Azacitidin-Monotherapie beobachtet. Dies kann zu einer Verzerrung bzw. Überschätzung des relativen Therapieeffekts zugunsten von Venetoclax + Azacitidin führen, sodass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die IDH1-Subgruppe mit zusätzlicher Unsicherheit behaftet ist.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für das EFS zeigte sich ebenfalls über alle Datenschnitte hinweg eine signifikante Verbesserung (HR: 0,63 bzw. 0,58). Für die Verträglichkeit ergaben sich Nachteile zugunsten von Azacitidin-Monotherapie. So zeigte sich für das UE Febrile Neutropenie ein signifikant höheres Risiko unter Venetoclax + Azacitidin (HR: 2,34), ebenso für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 1,38). SUE traten unter Venetoclax + Azacitidin numerisch häufiger auf (HR: 1,12), während SUE Febrile Neutropenie signifikant häufiger beobachtet wurden (HR: 2,67). Auch schwere UE traten mit einer höheren Häufigkeit auf (HR: 1,28), während Therapieabbrüche mit einer vergleichbaren Häufigkeit beobachtet wurden (HR: 1,08). **Maßgeblicher indirekter Vergleich nach Bucher und nach Bucher mit IV-Gewichtung** Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin wird der ITC von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin nach Bucher für die Gesamtpopulation und nach Bucher mit IV-Gewichtung für die IDH1-Subpopulation herangezogen.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ITC nach Bucher mit der Gesamtpopulation der VIALE-A Im ITC nach Bucher der Patienten mit IDH1-Mutation für die AGILE-Studie und die Gesamtpopulation der VIALE-A-Studie zeigten sich Vorteile zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin (siehe Tabelle 13). Für den Endpunkt OS ergaben sich im indirekten Vergleich durchgehend numerisch günstige HR zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin, sowohl für den primären Datenschnitt als auch für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung und unabhängig von der zugrunde gelegten Vergleichspopulation (HR: 0,67 bzw. 0,64 nach DiNardo et al. 2020, HR: 0,72 bzw. 0,69 nach AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021 und HR: 0,76 bzw. 0,72 nach Pratz et al. 2024). Die Ergebnisse waren zwischen den verschiedenen Datenschnitten und Analysen vergleichbar, erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Auch für den Endpunkt EFS ergaben sich für den primären Datenschnitt ein numerischer Vorteil zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin (HR: 0,52 nach DiNardo et al. 2020 bzw. 0,57 nach Pratz et al. 2024), wobei sich für die im Dossier zu Venetoclax berichtete Population (G-BA Population) vergleichbare Ergebnisse ergaben (HR: 0,52) (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Verträglichkeit ergaben sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin. So zeigte sich, dass für die UE Febrile Neutropenie ein signifikant geringeres Risiko für Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin (HR: 0,26), ebenso für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,49), konsistent sowohl für den primären Datenschnitt als auch für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung. SUE traten unter Ivosidenib + Azacitidin numerisch seltener auf sowohl zum primären Datenschnitt als auch zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (HR: 0,66 bzw. 0,64), während SUE Febrile Neutropenie unter Ivosidenib + Azacitidin statistisch signifikant seltener auftraten (HR: 0,24), jeweils konsistent sowohl für den primären Datenschnitt als auch für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung. Schwere UE traten unter Ivosidenib + Azacitidin mit einer geringeren Häufigkeit als unter Venetoclax + Azacitidin auf, sowohl im primären Datenschnitt als auch im Datenschnitt der Langzeitbeobachtung, wobei sich für den Langzeitdatenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte (HR: 0,66 bzw. 0,63). UE, die zum Therapieabbruch führen, traten unter Ivosidenib + Azacitidin numerisch seltener auf, sowohl für den primären Datenschnitt als	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (HR: 0,86 bzw. 0,83). Damit lagen alle Effektschätzer in einer Richtung zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin, mit statistisch signifikanten Vorteilen insbesondere für febrile Neutropenie, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie schwerwiegende febrile Neutropenie. Die deutlichen Risikoreduktionen von etwa 74 % (febrile Neutropenie; HR: 0,26), 51 % (Infektionen; HR: 0,49) sowie 76 % (SUE Febrile Neutropenie; HR: 0,24) waren jeweils konsistent über beide Datenschnitte. Darüber hinaus zeigt sich auch für schwere UE im Langzeitdatenschnitt eine Risikoreduktion von etwa 37 % (HR: 0,63), wobei mehrere Endpunkte statistisch signifikante Ergebnisse zeigen. **IV-gewichteter ITC nach Bucher mit der IDH1-Subgruppe der VIALE-A** Im IV-gewichteten ITC nach Bucher zeigten sich für den Endpunkt OS ebenfalls Vorteile zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin. Für beide Datenschnitte der AGILE-Studie ergaben sich im Vergleich zu den IDH1-Subgruppenanalysen nach DiNardo et al. 2020 und Pratz et al. 2024 vergleichbare Ergebnisse mit numerisch günstigen	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effektschätzern zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin (HR: jeweils 0,75), während sich für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung statistisch signifikante Vorteile zeigten (HR: jeweils 0,66) (siehe Tabelle 14). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 34 % im Vergleich zu Venetoclax + Azacitidin. Die Ergebnisse waren konsistent über alle betrachteten Datenschnitte und Analysen hinweg. Dabei wurde statistische Signifikanz jeweils für den Langzeitdatenschnitt der AGILE-Studie erreicht, während sich für den primären Datenschnitt kein signifikanter Unterschied zeigte. Damit lagen alle Schätzer in einer Richtung zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin. Die vorgelegte Evidenz zeigt in ihrer Gesamtheit konsistent günstige Effektschätzer zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Venetoclax + Azacitidin. Trotz der mit indirekten Vergleichen verbundenen methodischen Unsicherheiten ergibt sich kein Hinweis auf einen Nachteil von Ivosidenib + Azacitidin; die verbleibende Unsicherheit betrifft vielmehr die Präzision der Schätzungen.	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die gezeigten Ergebnisse zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin werden durch Real-World-Evidenz gestützt. In einer retrospektiven Analyse im klinischen Versorgungsalltag bei Patienten mit IDH1-mutierter AML zeigte sich ein konsistenter Vorteil von Ivosidenib + HMA gegenüber Venetoclax + HMA sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Verträglichkeit. Dabei wurde insbesondere ein verbessertes EFS sowie geringere Raten febriler Neutropenie berichtet (Lachowiez et al. 2025). Insgesamt bestätigen diese Daten die in den indirekten Vergleichen beobachteten Vorteile von Ivosidenib + Azacitidin in einer realen Versorgungssituation. Im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens wurde eine Netzwerk-metaanalyse vorgelegt, deren Ergebnisse auch in Gil-Sierra et al. 2025 veröffentlicht wurden. Die dort gezeigten Resultate sind konsistent mit den hier vorgelegten indirekten Vergleichen und bestätigen damit die Validität und Robustheit. Auch das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kommt basierend auf den Ergebnissen einer Netzwerkmetaanalyse und der vorlegten indirekten Evidenz zu dem Schluss, dass Ivosidenib + Azacitidin sowohl das Gesamtüberleben als auch die Zeit bis zur Krankheits-progression im Vergleich zu Venetoclax + Azacitidin verbessert (NICE 2024).	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit und vorgeschlagene Änderung Servier: Vor dem Hintergrund der patientenrelevanten und deutlichen Verbesserung im OS und der Verträglichkeit (UE und SUE Febrile Neutropenie, UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwere UE) wird unter Berücksichtigung der Limitationen der indirekten Evidenzbasis ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin abgeleitet. Sowohl die direkte Evidenz von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Azacitidin-Monotherapie als auch die indirekte Evidenz gegenüber Venetoclax + Azacitidin belegen den erheblichen Überlebens- und Verträglichkeitsvorteil von Ivosidenib + Azacitidin.	Insgesamt ist die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der AGILE und VIALE-A sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die G-BA-Population nicht gegeben. Somit ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs auf Basis dieser Studien nicht adäquat. Der indirekte Vergleich der AGILE-Studie mit der IDH-Teilpopulation der VIALE-A-Studie wird sowohl aufgrund der nicht prüfbaren Patientencharakteristika als auch der methodischen Mängel als nicht adäquat bewertet. Im Ergebnis werden die vorgelegten indirekten Vergleiche insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vorgelegten indirekten Vergleiche werden insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Somit liegen insgesamt keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine IDH-R132-Mutation aufweisen und nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, gegenüber

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der für den vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist somit nicht belegt.
–	**9. Zusammenfassung und Fazit** Ivosidenib + Azacitidin ist die einzige zugelassene, spezifisch gegen mutiertes IDH1 gerichtete Erstlinientherapie für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter IDH1-R132-mutierter AML, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Die Therapie hat sich im vorliegenden Anwendungsgebiet als relevanter und leitliniengestützter Therapiestandard etabliert und adressiert den hohen medizinischen Bedarf in dieser prognostisch besonders vulnerablen Patientenpopulation. Der G-BA hat bereits im Erstverfahren einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT Azacitidin-Monotherapie festgestellt. Maßgeblich hierfür war insbesondere die ausgeprägte und klinisch hochrelevante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der randomisierten, verblindeten und gegenüber der zu dem Zeitpunkt festgelegten zVT AGILE-Studie. Der Erkenntnisstand im Anwendungsgebiet bezüglich der damals zugrunde gelegten zVT hat sich seither nicht in einer Weise verändert, die ein Abweichen von der HMA-Monotherapie rechtfertigen würde. Eine	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beschränkung der zVT auf Venetoclax + HMA würde das therapeutisch relevante Spektrum daher nicht vollständig abbilden und lässt Patientengruppen unberücksichtigt, die nicht von der Kombination mit Venetoclax profitieren. Die HMA-Monotherapie ist weiterhin leitlinienrelevant und wesentlicher Bestandteil der Versorgungsrealität. Die Studie AGILE ist daher unverändert geeignet, den Zusatznutzen abzuleiten – die Validität der Gesamt-population wurde bereits durch den G-BA im Erstverfahren anerkannt. Die Studie AGILE zeigt eine bislang nicht erreichte und klinisch hochrelevante Verlängerung des Gesamtüberlebens: medianes OS 29,3 Monate unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber 7,9 Monaten unter Azacitidin – eine mehr als dreifache Verlängerung. Auch das EFS ist im vorliegenden palliativen Setting als patientenrelevant einzustufen: In der AGILE-Studie war das EFS unter Ivosidenib + Azacitidin signifikant verlängert und ermöglichte zudem einem relevanten Anteil der Patienten den Zugang zu einer potenziell kurativen Stammzelltransplantation. Zudem zeigte sich eine signifikante Reduktion von Infektionen jeglicher Schweregrade sowie schwerwiegender Infektionen. Da Infektionen und febrile	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivosidenib aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „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.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin bestimmt.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Neutropenien in dieser vulnerablen Zielpopulation einen zentralen Einfluss auf Therapiefähigkeit, klinischen Zustand und Prognose haben, ist diese Reduktion nicht nur als Verringerung unerwünschter Ereignisse, sondern als patientenrelevante Morbiditätsminderung zu bewerten. Das reduzierte Infektionsrisiko stellt als Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkt einen bislang nicht erreichten klinisch und patientenrelevanten Vorteil dar – bei gleichzeitig gutem Verträglichkeitsprofil. In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis der Ergebnisse der AGILE-Studie ein erheblicher Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der HMA-Monotherapie. Ergänzend zeigen indirekte Vergleiche gegenüber Venetoclax + Azacitidin konsistent günstige Effektschätzer zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie im Sicherheitsprofil, einschließlich Vorteilen bei Infektionen und febriler Neutropenie, bei methodisch bedingten Unsicherheiten in der Präzision der Schätzungen. Unter Berücksichtigung der Limitationen der indirekten Evidenzbasis ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse aus der Studie AGILE vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens unterschiedliche indirekte Vergleiche nach Bucher von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin gegenüber Venetoclax in Kombination mit Azacitidin über den Brückenkomparator Azacitidin in Kombination mit Placebo vor. Hierfür wurden die Studie AGILE auf der Interventionsseite und die Studie VIALE-A auf der der Vergleichsseite eingeschlossen. Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vorgelegten indirekten Vergleiche werden insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt ergibt sich aus der direkten Evidenz von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der Azacitidin-Monotherapie sowie der indirekten Evidenz gegenüber Venetoclax + Azacitidin weiterhin ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Ivosidenib + Azacitidin im vorliegenden Anwendungsgebiet.	Somit liegen insgesamt keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine IDH-R132-Mutation aufweisen und nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, gegenüber der für den vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist somit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Venetoclax (Venclyxto®)*; *Modul 4 A: Kombinationstherapie mit einer hypomethylierenden Substanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie* [online]. 2021 [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4874/2021_06_11_Modul4A_Venetoclax.pdf.
2. Acker F, Chromik J, Tiedjen E, et al. 2024. *Real-world effectiveness of first-line azacitidine or decitabine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia patients unfit for intensive therapy.* European journal of haematology. 2024; 113 (5): 623–630. https://doi.org/10.1111/ejh.14278.
3. Adeva J 2022. *Current development and future perspective of IDH1 inhibitors in cholangiocarcinoma.* Liver Cancer International. 2022; 3 (1): 17–31. https://doi.org/10.1002/lci2.43.
4. Baden D, Wolgast N, Altrock PM, et al. 2025. *Epidemiology, survival, and treatment of acute myeloid and lymphoblastic leukaemia in Germany: a nationwide population-based registry analysis.* The Lancet regional health. Europe. 2025; 59 (k. A.): 101503. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101503.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials.* Journal of clinical epidemiology. 1997; 50 (6): 683–691. https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8.
6. Bullinger L, Döhner K, Döhner H 2017. *Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017; 35 (9): 934–946. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.2208.
7. Bundessozialgericht 2004. *Krankenversicherung - Festsetzung von Arzneimittelfestbeträgen - Arzneimittelhersteller - Anspruch auf gerichtlichen Rechtsschutz bei unzutreffender Einstufung des Arzneimittels. Urteil vom 24.11.2004 - B 3 KR 10/04 R, Rn. 19 ff.*
8. Bundessozialgericht 2006. *Gemeinsamer Bundesausschuss [GBA] - Berechtigung zum Erlass von Therapiehinweisen zum wirtschaftlichen Einsatz bestimmter Arzneimittel - gerichtliche Überprüfung - Entscheidungen des GBA im Arzneimittelbereich. Urteil vom 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R, Rn. 35.*
9. Cerchione C, Romano A, Daver N, et al. 2021. *IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia.* Frontiers in oncology. 2021; 11 (639387): 1–9. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639387.
10. Clinical Trials Information System (CTIS). *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects ≥18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation*; *EUCT-2024-514309-73-00 / NCT03173248 / 2016-004907-30* [online]. 0000a [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022839.

11. Clinical Trials Information System (CTIS). *A Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in previously untreated Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Ineligible for Standard Induction Therapy*; *2024-513631-25-00 / NCT02993523/ 2016-001466-28 / M15-656* [online]. 0000b [Zugriff: 22.04.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513631-25-00.

12. ClinicalTrials.Gov. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation*; *NCT03173248 / AG120-C-009* [online]. 2025a [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03173248.

13. ClinicalTrials.Gov. *A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Participants With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy (Viale-a)*; *NCT02993523 / M15-656* [online]. 2025b [Zugriff: 22.04.2026]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02993523.

14. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, et al. *Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses (last updated November 2024); In: Higgins, JPT; Thomas, J; Chandler, J; Cumpston, M; Li, T; Page, MJ; et al, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane.* [online]. 2024 [Zugriff: 17.06.2026]. URL: https://www.cochrane.org/handbook.

15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Akute Myeloische Leukämie (AML)* [online]. 2021 [Zugriff: 19.05.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/version-30032022T103346/@@guideline/html/index.html.

16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Akute Myeloische Leukämie (AML)* [online]. 2023 [Zugriff: 26.02.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/version-22092025T132228/@@guideline/html/index.html.

17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Akute Myeloische Leukämie (AML)* [online]. 2025 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html.

18. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. 2020. *Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia.* The New England journal of medicine. 2020; 383 (7): 617–629. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971.

19. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, et al. 2024a. *Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations.* Blood. 2024; 144 (21): 2169-2173. https://doi.org/10.1182/blood.2024025409.

20. Döhner H, Pratz KW, DiNardo CD, et al. 2024b. *Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naive patients with AML treated with venetoclax and azacitidine.* Blood. 2024; 144 (21): 2211–2222. https://doi.org/10.1182/blood.2024024944.

21. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. 2022. *Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN.* Blood. 2022; 140 (12): 1345–1377. https://doi.org/10.1182/blood.2022016867.

22. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. 2015. *International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with 30% blasts.* Blood. 2015; 126 (3): 291–299. https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664.

23. EU Clinical Trials Register. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation*; *2016-004907-30 / AG120-C-009* [online]. 0000a [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004907-30/ES.

24. EU Clinical Trials Register. *A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia who are Ineligible for Standard Induction Therapy*; *2016-001466-28 / M15-656* [online]. 0000b [Zugriff: 22.04.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001466-28/DE.

25. Europäische Kommission. *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)* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf.

26. Europäische Kommission. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Tibsovo. Stand: 12/2024* [online]. 2024 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241212164768/anx_164768_de.pdf.

27. European Medicines Agency (EMA). *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* [online]. 2023a [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.

28. European Medicines Agency (EMA). *Tibsovo (ivosidenib) An overview of Tibsovo and why it is authorised in the EU*; *EMA/100392/2023* [online]. 2023b [Zugriff: 19.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tibsovo-epar-medicine-overview_en.pdf.

29. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products - Revision 6*; *Stand: 18.11.2023* [online]. 2024 [Zugriff: 02.02.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/anticancer-gl-rev-6-adopted-chmp-november-2023_en.pdf.

30. FDA. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION TIBSOVO (ivosidenib tablets)* [online]. 2021 [Zugriff: 11.05.2022]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211192_s008lbl.pdf.

31. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. 2013. *Consensus-based definition of unfitness to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making.* Leukemia. 2013; 27 (5): 997–999. https://doi.org/10.1038/leu.2012.303.

32. Ferrara F, Geissler K, Mehta P, et al. 2025. *Unmet needs in patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive approaches: perspectives from a European expert panel.* Frontiers in oncology. 2025; 15 (k. A.): 1642472. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1642472.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie)* [online]. 2021a [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5156/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_BAnz.pdf.

34. 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* [online]. 2021b [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG.pdf.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-019: Ivosidenib zur Behandlung der neu diagnostizierten AML, eine intensive Therapie ist nicht angezeigt. [unveröffentlicht].* 2022.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Amendment zur 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 des Amendments: 20. Dezember 2023* [online]. 2023a [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7059/2024-01-18_Amendment-G-BA_Ivosidenib_D-954.pdf.

37. 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* [online]. 2023b [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6857/2023-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ivosidenib_D-954.pdf.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)* [online]. 2024a [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6410/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_BAnz.pdf.

39. 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) Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit*

IDH1-R132Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin); *Vom 18. Januar 2024* [online]. 2024b [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10146/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_TrG.pdf.

40. 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) Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie)*; *Vom 15. August 2024* [online]. 2024c [Zugriff: 05.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10737/2024-08-15_AM-RL-XII_Decitabin_Cedazuridin_D-1030_TrG.pdf.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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-R132Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)* [online]. 2024d [Zugriff: 20.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11639/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_ZD.pdf.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie)*; *Vom 15. August 2024* [online]. 2024e [Zugriff: 05.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10944/2024-08-15_AM-RL-XII_Decitabin_Cedazuridin_D-1030_ZD.pdf.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2025-B-312 Ivosidenib (Stand: Januar 2026)* [online]. 2026a [Zugriff: 02.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9395/2026-03-01_Informationen-zVT_Ivosidenib_D-1304.pdf.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-312: Ivosidenib zur Behandlung der neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML). [unveröffentlicht]* 2026b.

45. Gil-Sierra MD, Mantopoulos T, Barouma I, et al. 2025. *Indirect treatment comparison of ivosidenib and other therapies in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia.* Future oncology (London, England). 2025; 21 (17): 2225–2235. https://doi.org/10.1080/14796694.2025.2515778.

46. Hakobyan M, Langstein J, Ramos Medina MJ, et al. 2026. *Mutant IDH1 blocks neutropoiesis by repressing myeloid progenitor programs.* Blood. 2026; Online Ahead of Print: 1–32. https://doi.org/10.1182/blood.2025031268.

47. Hao Q, Foroutan F, Han MA, et al. 2022. *Prognosis of older patients with newly diagnosed AML undergoing antileukemic therapy: A systematic review.* PloS one. 2022; 17 (12): e0278578. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278578.

48. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. 2020. *Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of

oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2020; 31 (6): 697–712. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018.

49. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects ≥18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation. Clinical Study Report. [unveröffentlicht].* 2021.

50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1201 Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*; *Auftrag: A21-82; Stand: 13.09.2021* [online]. 2021a [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4875/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Venetoclax_D-696.pdf.

51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Nr. 1239 Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Addendum zum Auftrag A21-82*; *Auftrag: A21-138; Stand: 12.11.2021* [online]. 2021b [Zugriff: 06.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5080/2021-12-02_Addendum-IQWiG_Venetoclax_D-696.pdf.

52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden*; *Version 8.0 vom 19.12.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.

53. IQVIA. *Patient Profile Analysis based on Oncology Dynamics* 2026.

54. Kayastha N, Wolf SP, Locke SC, et al. 2018. *The impact of remission status on patients' experiences with acute myeloid leukemia (AML): an exploratory analysis of longitudinal patient-reported outcomes data.* Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2018; 26 (5): 1437–1445. https://doi.org/10.1007/s00520-017-3973-4.

55. Kraywinkel K, Spix C 2017. *Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland.* Der Onkologe. 2017; 23 (7): 499–503. https://doi.org/10.1007/s00761-017-0249-z.

56. Lachowiez CA, Barcellos A, Zettler CM, et al. 2026. *Treatment Patterns and Real-World Outcomes of Molecular Subgroups in Patients With AML Receiving Frontline Venetoclax-Based Therapy.* JCO oncology practice. 2026; 22 (1): 66–73. https://doi.org/10.1200/OP-24-00983.

57. Lachowiez CA, Smith BD, Ambinder AJ, et al. 2025. *Ivosidenib or venetoclax combined with hypomethylating agents in IDH1-mutated acute myeloid leukemia: a real-world study.* Blood neoplasia. 2025; 2 (4): 100152. https://doi.org/10.1016/j.bneo.2025.100152.

58. Landessozialgericht Berlin-Brandenburg 2013. *Gemeinsamer Bundesausschuss - Nutzenbewertung - Beratungspflicht - Rechtsmittelausschluss - Verwaltungsakt - Verfahrenseinleitung - unselbständige Verfahrenshandlung - Grundsatz des fairen Verfahrens. Beschluss vom 29.02.2013 - L 7 KA 106/12 KL ER, Rn. 49*.

59. Laribi K, Sobh M, Ghez D, et al. 2021. *Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review.* Annals of hematology. 2021; 100 (6): 1359–1376. https://doi.org/10.1007/s00277-020-04375-x.

60. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies*; *[online]* [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies.

61. Middeke JM, Metzeler KH, Röllig C, et al. 2022. *Differential impact of IDH1/2 mutational subclasses on outcome in adult AML: results from a large multicenter study.* Blood advances. 2022; 6 (5): 1394–1405. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004934.

62. Montesinos P, Marchione DM, Recher C, et al. 2025. *Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed IDH1-mutated AML.* Blood advances. 2025; 9 (20): 5177–5189. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016399.

63. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. 2022. *Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia.* The New England journal of medicine. 2022; 386 (16): 1519–1531. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117344.

64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Ivosidenib with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia with an IDH1 R132 mutation*; *Technology appraisal guidance. Reference number:TA979* [online]. 2024 [Zugriff: 17.06.2026]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta979/resources/ivosidenib-with-azacitidine-for-untreated-acute-myeloid-leukaemia-with-an-idh1-r132-mutation-pdf-82615858332613.

65. Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). *Richtlijn Acute myeloïde leukemie (AML)* [online]. 2025 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/aml-2/?download_pdf=1.

66. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. 2016. *Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia.* The New England journal of medicine. 2016; 374 (23): 2209–2221. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516192.

67. Pollyea DA, Altman JK, Assi R, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia*; *Version 3.2026* [online]. 2025 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411.

68. Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E, et al. 2018. *Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers.* ACS medicinal chemistry letters. 2018; 9 (4): 300–305. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.7b00421.

69. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. 2024. *Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia.* American journal of hematology. 2024; 99 (4): 615–624. https://doi.org/10.1002/ajh.27246.

70. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland für 2021–2023, 15. Ausgabe* [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.

71. Sekeres MA, Mattison RJ, Artz AS, et al. 2026. *American Society of Hematology 2025 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults.* Blood advances. 2026; 10 (6): 1897–1928. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025017934.

72. Servier Deutschland GmbH. *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-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind* [online]. 2023 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6850/2023_07_13_Modul4A_Ivosidenib.pdf.

73. Servier Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®)*; *Modul 4 A - Anhang 4-G: 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* [online]. 2026a [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9656/2026_02_27_Modul4A_Anhang_4_G_Ivosidenib.pdf.

74. Servier Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®)*; *Modul 4 A - Anhang 4-H: 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* [online]. 2026b [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9657/2026_02_27_Modul4A_Anhang_4_H_Ivosidenib.pdf.

75. Servier Deutschland GmbH. *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-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind* [online]. 2026c [Zugriff: 01.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9655/2026_02_27_Modul4A_Ivosidenib.pdf.

76. Shimony S, Stahl M, Stone RM 2025. *Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management.* American journal of hematology. 2025; 100 (5): 860–891. https://doi.org/10.1002/ajh.27625.

77. Solana-Altabella A, Rodríguez-Veiga R, Martínez-Cuadrón D, et al. 2025. *A systematic review of venetoclax for the treatment of unfit AML patients in real-world: is all that glitters gold?* Annals of hematology. 2025; 104 (2): 913–935. https://doi.org/10.1007/s00277-024-05891-w.

78. Ucciero A, Pagnoni F, Scotti L, et al. 2023. *Venetoclax with Hypomethylating Agents in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Survival Data from Real-World Studies.* Cancers. 2023; 15 (18): 1–13. https://doi.org/10.3390/cancers15184618.

79. Wei AH, Loo S, Daver N 2025. *How I treat patients with AML using azacitidine and venetoclax.* Blood. 2025; 145 (12): 1237–1250. https://doi.org/10.1182/blood.2024024009.

80. Weidl D, Boukovala M, Glaser D, et al. 2026. *A Proposed Refined Definition of Acute Myeloid Leukemia Patients Ineligible for Intensive Therapy: The Integrated Comorbidity-ECOG-Age (ICEA) Criteria.* British Journal of Haematology. 2026; keine Angabe (keine Angabe): 1–3. https://doi.org/10.1111/bjh.70592.

81. Zeidner J, Mehta P, Piciocchi A, et al. 2025. *Real-world overall survival in patients with Acute Myeloid Leukemia treated with ivosidenib plus azacitidine in the USA: Trinetx-based analysis.* Blood. 2025; 146 (Supplement 1): 3401. https://doi.org/10.1182/blood-2025-3401.

Anhang

Gliederung

I Zusätzliche Analysen zu Infektionen als Wirksamkeitsendpunkt in der Studie AGILE 101

II Maßgeblicher indirekter Vergleich nach Bucher und nach Bucher mit IV-Gewichtung – indirekter Vergleich IVO+AZA versus VEN+AZA.....105

a. Strukturelle Einordnung der Evidenzsynthese 106

b. Methodik 106

c. Ergebnisse des indirekten Vergleichs 108

i. Studienbasis und Evidenznetzwerk 108

ii. Studiendarstellung der für den ITC herangezogenen Studien AGILE und VIALE-A 111

iii. Verzerrungspotenzial auf Studienebene 121

iv. Einzelergebnisse aus ITC..... 122

v. Maßgeblicher indirekter Vergleich nach Bucher und nach Bucher mit IV-Gewichtung 128

d. Schlussfolgerung 131

III Dokumentation der bibliografischen Recherche und der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken für den ITC von Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin.....132

I Zusätzliche Analysen zu Infektionen als Wirksamkeitsendpunkt in der Studie AGILE

Tabelle 2: Time-to-Event-Analyse – Behandlungsassoziierte Infektionen (Gesamtpopulation)

Ivosidenib + Azacitidin		**Placebo + Azacitidin**		**Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Datenschnitt vom 18.03.2021					
20/71 (28,2)	NE [NE; NE]	36/73 (49,3)	3,8 [1,7; NE]	**0,46 [0,26; 0,81]**	**0,0054**
Datenschnitt vom 30.06.2022					
25/72 (34,7)	NE [10,6; NE]	38/74 (51,4)	3,8 [1,7; NE]	**0,48 [0,28; 0,82]**	**0,0059**

Qualifizierende Infektionen werden anhand des Standardised MedDRA Query (SMQ) *„Opportunistic infections“* identifiziert, sofern nicht anders spezifiziert.

Die Zeit bis zur ersten Infektion wird definiert als das Intervall zwischen dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung und dem Datum der ersten qualifizierenden Infektion. Studienteilnehmer ohne qualifizierende Infektion werden gemäß den Zensierungsregeln des Studienberichts zum frühesten der folgenden Zeitpunkte zensiert: Datum des Datenschnitts, Sterbedatum, Behandlungsabbruch plus 28 Tage oder Datum des letzten bekannten Lebensnachweises.

a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.

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].

c: p-Wert aus Log-Rank-Test

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; SMQ: Standardised MedDRA Query; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

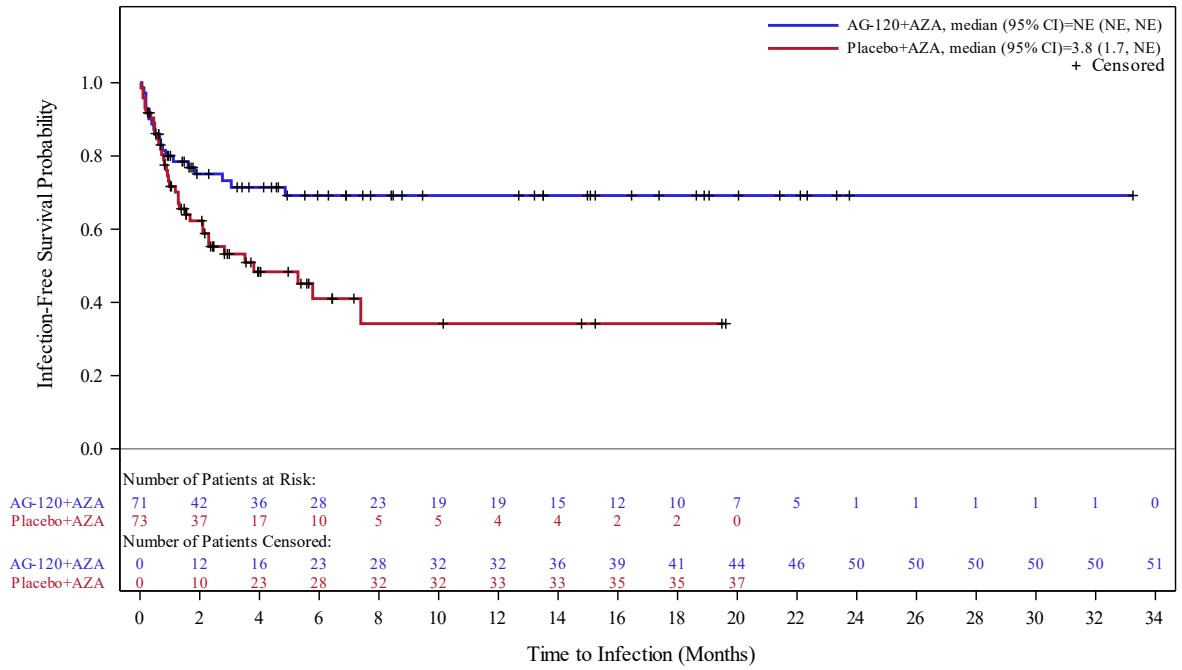


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für behandlungsassoziierte Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation (SAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

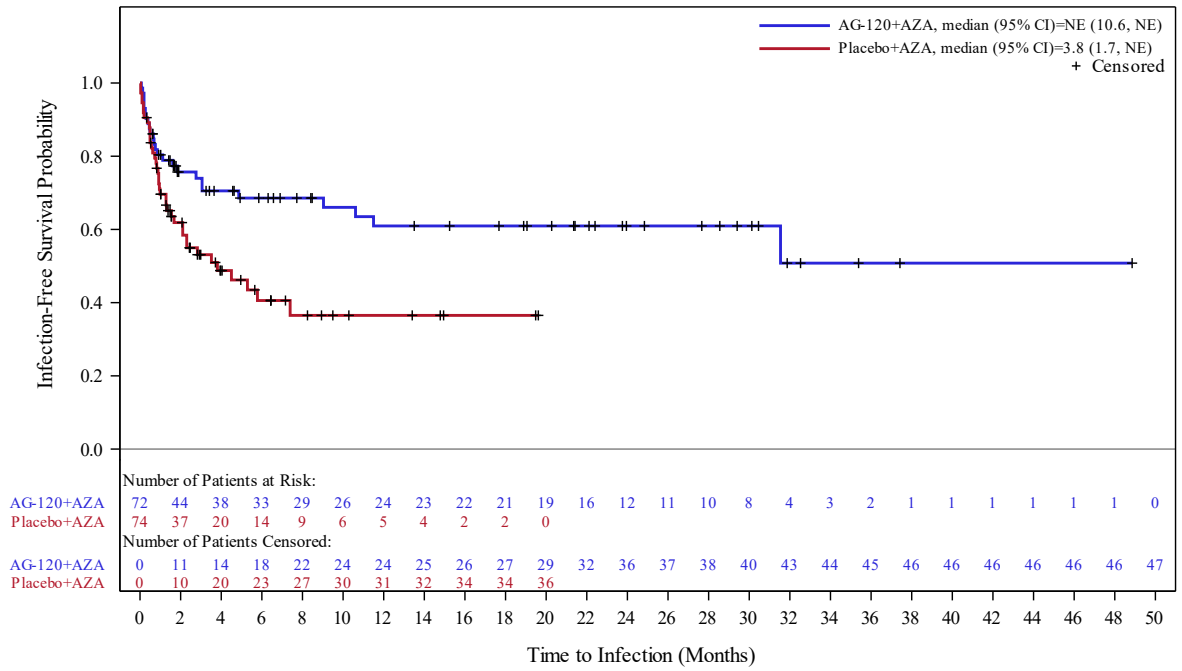


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für behandlungsassoziierte Infektionen zum Datenschnitt vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation (SAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit behandlungsassoziierten Infektionen (Gesamtpopulation)

	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin		
			MD [95 %-KI]	IRR [95 %-KI] [a]	p-Wert
Datenschnitt vom 18.03.2021					
Gesamtzahl Infektionen	31	57			
Ereignisse pro Patient, Mittelwert (SD)	0,44 (0,906)	0,78 (0,975)	**-0,34 [-0,65; -0,03]**		**0,0298** [b]
Ereignisse pro Patient, Median (Spanne)	0 (0; 5)	0 (0; 3)			
Ereignisrate je 100 Patienten-Monate	4,5	13,8			
Geschätzte Ereignisrate pro 100 Patienten-Monate	6,14	19,34		**0,32 [0,16; 0,62]**	**0,0008** [c]
Datenschnitt vom 30.06.2022					
Gesamtzahl Infektionen	39	66			
Ereignisse pro Patient, Mittelwert (SD)	0,54 (1,006)	0,89 (1,067)	**-0,35 [-0,69; -0,01]**		**0,0431** [b]
Ereignisse pro Patient, Median (Spanne)	0 (0; 6)	1 (0; 4)			
Ereignisrate je 100 Patienten-Monate	3,7	14,3			
Geschätzte Ereignisrate pro 100 Patienten-Monate	5,57	20,68		**0,27 [0,14; 0,52]**	**< 0,0001** [c]

Qualifizierende Infektionen werden anhand des Standardised MedDRA Query (SMQ) *„Opportunistic infections“* identifiziert, sofern nicht anders spezifiziert.

Alle qualifizierenden Infektionsereignisse werden gezählt.

Die Ereignisse pro Patient werden berechnet als die Gesamtzahl qualifizierender Infektionsereignisse dividiert durch die Anzahl der Patienten im Analysekollektiv.

Ereignisraten in Monaten pro 100 Patienten verwenden die gesamte Behandlungszeit, sofern nicht anders angegeben.

Das Effektschätzermaß für Ereignisse pro Patient ist die MD. Das Effektschätzermaß für die Ereignisrate ist das IRR.

a: IRR wurde mittels eines negativen Binomialmodells zur Korrektur von Überdispersion berechnet.

b: p-Wert aus Zweistichproben-t-Test

c: p-Wert aus Wald-Chi-Quadrat-Test

IRR: Inzidenzratenverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MD: Mittlere Differenz; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMQ: Standardised MedDRA Query

Tabelle 4: Infektionsbedingte Hospitalisierungen (Gesamtpopulation)

	Ivosidenib + Azacitidin	**Placebo + Azacitidin**	**Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**			
			RR [95 %-KI]	**MD [95 %-KI]**	**IRR [95 %-KI]** [a]	**p-Wert**
Datenschnitt vom 18.03.2021						
Patienten mit ≥ 1 Ereignis n/N (%)	9/71 (12,7)	14/73 (19,2)	0,66 [0,31; 1,43]			0,3645 [b]
Zahl der Hospitalisierungen	11	17				
Hospitalisierungen pro Patient, Mittelwert (SD)	0,15 (0,436)	0,23 (0,514)		-0,08 [-0,23; 0,08]		0,3277 [c]
Gesamtzahl Krankenhaustage	96	950				
Krankenhaustage pro Patient, Mittelwert (SD)	1,35 (4,721)	13,01 (83,960)		-11,66 [-31,28; 7,96]		0,2400 [c]
Hospitalisierungsrate pro 100 Patienten-Monate	1,6	4,1				
Ereignisrate pro 100 Patienten-Monate	1,94	5,41			**0,36 [0,13; 0,98]**	**0,0457** [d]
Datenschnitt vom 30.06.2022						
Patienten mit ≥ 1 Ereignis n/N (%)	10/72 (13,9)	15/74 (20,3)	0,69 [0,33; 1,42]			0,3812 [b]
Zahl der Hospitalisierungen	12	18				
Hospitalisierungen pro Patient, Mittelwert (SD)	0,17 (0,444)	0,24 (0,518)		-0,08 [-0,23; 0,08]		0,3390 [c]
Gesamtzahl Krankenhaustage	124	1,465				
Krankenhaustage pro Patient, Mittelwert (SD)	1,72 (5,642)	19,80 (137,768)		-18,08 [-50,02; 13,87]		0,2631 [c]
Hospitalisierungsrate pro 100 Patienten-Monate	1,1	3,9				
Ereignisrate pro 100 Patienten-Monate	1,60	5,51			**0,29 [0,10; 0,82]**	**0,0198** [d]

Qualifizierende Infektionen werden anhand des Standardised MedDRA Query (SMQ) *„Opportunistic infections“* identifiziert, sofern nicht anders spezifiziert.

Eine infektionsbedingte Hospitalisierung wird anhand von in der Studie erfassten Gründen für die Hospitalisierung und/oder durch die Verknüpfung mit einem qualifizierenden Ereignis einer Infektion bestimmt.

Zur Bestimmung der Inzidenz werden die Patienten einmal gezählt, während für die Ereignisse alle Hospitalisierungen berücksichtigt werden.

Das Effektmaß für die Inzidenz der Patienten ist das RR, für Mittelwerte die MD und für Raten das IRR.

a: IRR wurde mittels eines negativen Binomialmodells zur Korrektur von Überdispersion berechnet.

b: p-Wert aus Fischer`s exaktem Test

	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
			RR [95 %-KI]	MD [95 %-KI]	IRR [95 %-KI] [a]	p-Wert
c: p-Wert aus Zweistichproben-t-Test d: p-Wert aus Wald-Chi-Quadrat-Test IRR: Inzidenzratenverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MD: Mittlere Differenz; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMQ: Standardised MedDRA Query						

II Maßgeblicher indirekter Vergleich nach Bucher und nach Bucher mit IV-Gewichtung – indirekter Vergleich IVO+AZA versus VEN+AZA

Im Rahmen des vorliegenden Verfahrens gemäß § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (IVO+AZA) werden ergänzende Analysen zur relativen Wirksamkeit gegenüber der Kombinationstherapie Venetoclax und Azacitidin (VEN+AZA) vorgelegt. Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet sind.

Für diese spezifische Patientengruppe liegt mit der AGILE-Studie eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) vor, in der IVO+AZA mit einer AZA-Monotherapie verglichen wurde. Für die VEN-basierten Kombinationstherapien stehen hingegen keine direkten Vergleichsstudien zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund kann die relative Wirksamkeit gegenüber der Kombinationstherapie aus VEN+AZA nur auf Basis indirekter Vergleiche (ITC) dargestellt werden (G-BA 2026b).

Ziel der vorliegenden Stellungnahme ist es, die zusätzliche Evidenz zum Vergleich IVO+AZA versus VEN+AZA strukturiert darzustellen und den Zusatznutzen gegenüber VEN+AZA auf Basis des ITC nachzuweisen.

Die vorliegende Fragestellung ist durch strukturelle Besonderheiten der verfügbaren Evidenz geprägt. Zum einen fehlen direkte Vergleichsstudien zwischen IVO+AZA und VEN+AZA. Zum anderen ist die relevante Zielpopulation von Patienten mit IDH1-mutierter AML in der verfügbaren Evidenzbasis nur uneinheitlich abgebildet. Während die AGILE-Studie ausschließlich Patienten mit IDH1-mutierter AML einschloss, stehen für die VIALE-A-Studie und daraus abgeleitete Auswertungen lediglich Analysen der Gesamtpopulationen oder post-hoc definierte Subgruppenanalysen zur Verfügung.

Diese Subgruppenanalysen beruhen auf kleinen Patientenzahlen und berichten Baseline-Charakteristika für die IDH1-spezifische Population nur eingeschränkt. Hinzu kommen Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich Patientencharakteristika, Endpunktdefinitionen und Ergebnissen in den Kontrollarmen. Die Limitationen betreffen damit vor allem die Präzision und Vergleichbarkeit der Schätzungen, nicht jedoch die grundsätzliche Möglichkeit einer ergänzenden indirekten Einordnung der relativen Wirksamkeit.

a. Strukturelle Einordnung der Evidenzsynthese

Zur bestmöglichen Nutzung der verfügbaren Evidenz wurde ein mehrstufiger methodischer Ansatz gewählt: eine bibliografische Recherche, Recherche in Studienregistern und auf der Internet-Seite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Identifikation relevanter Studien und die Durchführung von ITC (mit einem Bucher-Ansatz und ergänzend einem Bucher-Ansatz mit inverse-Varianz (IV)-Gewichtung für die IDH1-Subpopulation der VIALE-A-Studie).

Die bibliografische Recherche und die Recherche in Studienregistern dienen der Identifikation relevanter Studien sowie der Bewertung ihrer methodischen Qualität und Vergleichbarkeit. Sie bildet die Grundlage der Evidenzsynthese, erlaubt für sich genommen jedoch keine Quantifizierung relativer Behandlungseffekte.

Die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber VEN+AZA erfolgt supportiv auf Basis eines Bucher-Ansatzes und eines Bucher-Ansatzes mit IV-Gewichtung. Dabei werden die verfügbaren Effektschätzer, insbesondere Hazard Ratios (HR), unter Berücksichtigung ihrer Varianz zusammengeführt. Gerade vor dem Hintergrund der limitierten Datenlage in der IDH1-spezifischen Population ermöglicht der Bucher-Ansatz mit IV-Gewichtung eine transparente, methodisch nachvollziehbare und zurückhaltende Zusammenführung der verfügbaren Evidenz. Studien beziehungsweise Effektschätzer mit höherer Präzision gehen dabei mit einem entsprechend höheren Gewicht in die Schätzung ein. Vor diesem Hintergrund bildet dieser Ansatz die maßgebliche Grundlage für die Einordnung und Ableitung des Zusatznutzens von IVO+AZA gegenüber VEN+AZA.

b. Methodik

Zur Bewertung der relativen Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde ein mehrstufiger methodischer Ansatz gewählt. Neben der direkt vergleichenden Evidenz gegenüber AZA aus der Studie AGILE führt Servier zusätzlich einen ITC gegenüber VEN+AZA durch. Dazu wurde nach dem PICOS-Schema eine bibliografische Recherche über die OVID-Plattform sowie eine Recherche in Studienregistern und auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

Im ersten Schritt wurde eine Recherche zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) durchgeführt, die die Kombinationstherapie VEN+AZA mit dem Brückenkomparator Placebo (PBO)+AZA vergleicht (siehe Tabelle 17). Die Suchstrategien sind in Tabelle 15 und Tabelle 16 dargestellt. Zur Identifikation von geeigneten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel IVO+AZA wurde die im Rahmen des Dossiers durchgeführte Recherche herangezogen (Servier Deutschland GmbH 2026c).

Im zweiten Schritt wurden der ITC mit dem Bucher-Ansatz sowie ergänzend einem Bucher-Ansatz mit IV-Gewichtung basierend auf den beiden identifizierten Zulassungsstudien AGILE und VIALE-A durchgeführt.

Nach der Datenextraktion wurde eine Feasibility-Prüfung durchgeführt. Dabei wurde zum einen bewertet, ob die für den Endpunkt OS verfügbaren Daten studienübergreifend grundsätzlich für eine indirekte Evidenzsynthese geeignet sind. Zum anderen wurde geprüft,

ob die Annahme der Transitivität beziehungsweise einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen plausibel ist. In diese Bewertung gingen insbesondere Unterschiede in der Patientenpopulation, in den Endpunktdefinitionen sowie in den berichteten Baseline-Charakteristika ein.

Für die Ergebnisdarstellung wurden Mediane, HR und 95 %-KI berichtet.

Für OS wurde ebenfalls die Proportional-Hazards-Annahme geprüft. Dies erfolgte anhand visueller Inspektionen der Log-Kumulativ-Hazard-Plots sowie der Schoenfeld-Residualen. Ziel dieser Prüfung war es, die Anwendbarkeit HR-basierter Modelle innerhalb des Evidenznetzwerks methodisch angemessen zu beurteilen.

Zusätzlich wurden Analysen unter Anwendung eines Bucher-Ansatzes mit IV-Gewichtung durchgeführt. Dabei wurden die logarithmierten HR für den Endpunkt OS unter Berücksichtigung ihrer Varianz zusammengeführt. Dieser Ansatz basiert unmittelbar auf den berichteten Effektschätzern. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Datenlage dient der Bucher mit IV-Gewichtung als ergänzender, methodisch transparenter Ansatz zur Verdichtung der verfügbaren Evidenz. Auf diesen Analyseansatz wird im Folgenden näher eingegangen.

Zur Bewertung der relativen Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde ein ITC nach der Methode von Bucher und ein IV-gewichteter Vergleich nach Bucher durchgeführt. Dieser Ansatz ermöglicht den Vergleich zweier Interventionen über einen gemeinsamen Komparator, wenn keine direkten Vergleichsstudien vorliegen (Bucher et al. 1997).

Im vorliegenden Fall erfolgt der ITC zwischen IVO+AZA und VEN+AZA unter Verwendung von AZA als gemeinsamem Komparator. Grundlage des Verfahrens sind die in den jeweiligen Studien berichteten HR für die Vergleiche IVO+AZA versus AZA sowie VEN+AZA versus AZA.

Der indirekte Behandlungseffekt nach Bucher wird auf der logarithmischen Skala berechnet. Für den Vergleich von IVO+AZA (A) gegenüber VEN+AZA (B) über den gemeinsamen Komparator AZA (C) ergibt sich:

$$\log(HR_{AvsB}) = \log(HR_{AvsC}) - \log\,(HR_{BvsC})$$

Durch Exponentiation ergibt sich der indirekte Effektschätzer auf der Hazard-Ratio-Skala:

$$HR_{AvsB} = \frac{HR_{AvsC}}{HR_{BvsC}}$$

Die Varianz des indirekten Effektschätzers ergibt sich aus der Summe der Varianzen der beiden unabhängigen logarithmierten Hazard Ratios:

$$Var(\log(HR_{AvsB})) = Var(\log(HR_{AvsC})) + Var(\log(HR_{BvsC}))$$

Der Standardfehler (SE) wird entsprechend berechnet als:

$$SE(\log(HR_{AvsB})) = \sqrt{Var(\log\,(HR_{AvsB})}$$

Auf dieser Grundlage kann das 95 %-Konfidenzintervall bestimmt werden:

$$\log\left(HR_{AvsB}\right) \pm 1{,}96 \times SE(\log(HR_{AvsB}))$$

Bei Verwendung der Subgruppenanalysen für Patienten mit IDH1-Mutation der VIALE-A-Studie wurde für die Effektschätzer der Studien eine IV-Gewichtung angewendet. Dabei wird jeder logarithmierte Effektschätzer mit dem Kehrwert seiner Varianz gewichtet, sodass präzisere Schätzungen stärker in das Gesamtergebnis eingehen (Deeks et al. 2024):

$$w_i = \frac{1}{Var(\hat{\theta}_i)}$$

Der gepoolte Schätzer ergibt sich als gewichtetes Mittel der einzelnen logarithmierten Effektschätzer:

$$\hat{\theta}_{IV} = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i}$$

Die Varianz des gepoolten Schätzers ist definiert als:

$$Var\left(\hat{\theta}_{IV}\right) = \frac{1}{\sum_{i=1}^{k} w_i}$$

Dieser Ansatz ermöglicht eine transparente und unmittelbar auf den berichteten Effektschätzern basierende Zusammenführung der verfügbaren Evidenz. Auch dieser Ansatz setzt voraus, dass die den Vergleichen zugrunde liegenden Studien hinsichtlich zentraler Einflussfaktoren hinreichend vergleichbar sind.

Vor dem Hintergrund der begrenzten Datenlage in der IDH1-spezifischen Population stellt der Bucher-Ansatz mit IV-Gewichtung daher einen methodisch nachvollziehbaren und besonders transparenten Zugang zur ergänzenden Einordnung der relativen Wirksamkeit dar.

c. Ergebnisse des indirekten Vergleichs

i. Studienbasis und Evidenznetzwerk

Die bibliografische Recherche nach Studien zu IVO+AZA ergab insgesamt 79 Treffer. Es wurden zwei Publikationen zu einer Studie als relevant eingeschlossen:

- AG-120-C-009 (AGILE) (Montesinos et al. 2022; Montesinos et al. 2025)

Bei der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurden 88 Einträge gesichtet. Eine Studie wurde als relevant eingeschlossen:

- AG-120-C-009 (AGILE) (ClinicalTrials.Gov 2025a; CTIS 0000a; EU Clinical Trials Register 0000a)

Die bibliografische Recherche am 22.04.2026 nach Studien zu VEN+AZA ergab insgesamt 570 Treffer. Es wurden zwei Publikationen zu einer Studie als relevant eingeschlossen:

- VIALE-A (M15-656) (DiNardo et al. 2020; Pratz et al. 2024)

Im Volltextscreening wurden keine Publikationen ausgeschlossen (siehe Tabelle 18).

Bei der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurden 643 Einträge gesichtet. Eine Studie wurde als relevant eingeschlossen:

- VIALE-A (M15-656) (ClinicalTrials.Gov 2025b; CTIS 0000b; EU Clinical Trials Register 0000b)

Die ausgeschlossenen Treffer der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken sind Tabelle 19 abgebildet.

Bei der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde das Nutzenbewertungsverfahren zu VEN+AZA vom 15.06.2021 identifiziert:

- 2021-06-15-D-696 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021; G-BA 2021a, 2021b; IQWiG 2021a, 2021b)

Für den ITC wurde jeweils eine RCT für den Vergleich IVO+AZA (AGILE) und VEN+AZA (VIALE-A) mit dem gemeinsamen Komparator AZA identifiziert und in das Evidenznetzwerk einbezogen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Studienpool – RCT für den ITC

Studie	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])**
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
AG120-C-009 (AGILE)	ja (I.R.I.S. 2021)	ja (ClinicalTrials.Gov 2025a; CTIS 0000a; EU Clinical Trials Register 0000a)	ja (G-BA 2023a, 2023b, 2024a, 2024b; Montesinos et al. 2022; Montesinos et al. 2025; Servier Deutschland GmbH 2023, 2026b, 2026a)
Studien mit Venetoclax + Azacitidin			
VIALE-A (M15-656)	nein	ja (ClinicalTrials.Gov 2025b; CTIS 0000b; EU Clinical Trials Register 0000b)	ja (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021; DiNardo et al. 2020; G-BA 2021a, 2021b; IQWiG 2021a, 2021b; Pratz et al. 2024)
CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Die Studien sind klinisch nicht homogen. Während in die AGILE-Studie ausschließlich Patienten mit IDH1-Mutation eingeschlossen wurden, erfolgte der Einschluss in VIALE-A für nicht molekular selektierte Patienten. Für VIALE-A liegen IDH1-spezifische Informationen lediglich aus Subgruppenanalysen vor (siehe Tabelle 6).

Die zentrale Evidenzbasis für die ITC umfasst die Phase-3-Studien AGILE und VIALE-A. AGILE ist randomisiert (1:1), doppelblind und erlaubte nach Entblindung ein Cross-over, VIALE-A ist

randomisiert (2:1) und doppelblind, jedoch ohne Cross-over Möglichkeit. Ergänzend wurden IDH1-spezifische Subgruppen-Auswertungen aus DiNardo 2020 und Pratz 2024 berücksichtigt (DiNardo et al. 2020; Pratz et al. 2024).

Diese Konstellation ermöglicht eine indirekte Einordnung der relativen Wirksamkeit und Verträglichkeit von IVO+AZA gegenüber VEN+AZA.

Tabelle 6: Studienbasis für den ITC

Studie	Studiendesign / Crossover	Verblindung	Studienphase
AGILE	Randomisiert, 1:1; Cross-over nach Entblindung	doppelblind	Phase 3
Montesinos et al. 2022; Servier Deutschland GmbH 2026c	Datenschnitt vom 18.03.2021. IDH1-Population		Intention to treat (ITT)-Analyse (nur Patienten mit IDH1-Mutation)
Montesinos et al. 2025; Servier Deutschland GmbH 2026c	Datenschnitt vom Juni 2022. IDH1-Population		
VIALE-A	Randomisiert, 2:1; kein Cross-over	doppelblind	Phase 3
DiNardo et al. 2020	Datenschnitt vom 04.01.2020. Gesamtpopulation und IDH1-Subgruppenanalyse aus VIALE-A		ITT-Analyse (Gesamtpopulation) und post-hoc-Subgruppenanalyse für IDH1
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021	Datenschnitt vom 04.07.2020. Gesamtpopulation (G-BA Population) aus VIALE-A		
Pratz et al. 2024	Datenschnitt vom 01.12.2021. Gesamtpopulation und IDH1-Subgruppenanalyse aus VIALE-A		
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; ITT: Intention to treat			

ii. Studiendarstellung der für den ITC herangezogenen Studien AGILE und VIALE-A

Studiendesign

Tabelle 7: Charakterisierung der AGILE- und VIALE-A-Studien – RCT für einen ITC

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
AGILE	RCT, doppelblind, parallel, Phase 3	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021: Ivosidenib+ Azacitidin (n=72) Placebo + Azacitidin (n=74) Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022: Ivosidenib+ Azacitidin (n=73) Placebo + Azacitidin (n=75)	<u>Behandlung:</u> Ein Behandlungszyklus dauert 28 Tage mit täglicher Gabe der oralen Studienmedikation und der Gabe von Azacitidin an Tag 1 bis 7 (oder einem 5-2-2 Zyklus). Die Behandlung erfolgte bis zum Tod, Rezidiv, Progression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rückrahme der Einwilligungserklärung, Protokollverletzung oder Studienende. <u>Nachbeobachtung:</u> Nach Behandlungsende Beobachtung bezüglich Überleben	Internationale multizentrische Studie in 199 Studienzentren (davon 89 mit Patienteneinschluss) (Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Vereinigte Staaten von Amerika und Vereinigtes Königreich) Seit 3/2018	**Primärer Endpunkt:** Ereignisfreies Überleben (EFS) **Sekundäre Endpunkte:** Gesamtüberleben (OS), komplette Remission (CR), CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) [CR+CRh], objektive Ansprechrate (ORR), CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (CRi) [CR+CRi], Dauer der CR (DOCR), Dauer der CR und der CR mit unvollständiger Re-

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				alle acht Wochen bis zum Tod, Rücktritt des Patienten, Loss to Follow-up oder Entscheidung des Sponsors, die Studie zu beenden. Nach Entblindung der Studie wurde die Überlebensnachbeobachtung fortgesetzt. <u>Erster Datenschnitt:</u> 18.03.2021 (zur Entscheidung, die Rekrutierung in die Studie abzubrechen) <u>Zweiter Datenschnitt:</u> 01.10.2021 (Anforderung einer Zulassungsbehörde) <u>Dritter Datenschnitt:</u> 30.06.2022 (Anforderung einer Zulassungsbehörde)		generation der Thrombozyten (DOCRh), Dauer des Ansprechens (DOR), Dauer der CR und der CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (DOCRi), Zeit bis zur CR (TTCR), Zeit bis zur CR und der CR mit partieller hämatologischer Regeneration (TTCRh), Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR), Zeit bis zur CR und der CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (TTCRi), Sicherheit und Verträglichkeit,

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Erforderlichkeit von Transfusionen (Thrombozyten und Erythrozyten), Symptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und 5-Level Euroqol Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L)
VIALE-A (M15656)	RCT, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit nicht vorbehandelter AML, nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet	Gruppe 1 [a] Einschluss unter Originalprotokoll: Arm A (n = 1) Arm B (n = 1) Gruppe 2 [a] Einschluss nach Protokoll Amendment 1: Arm A (n = 286)	Arm A: Venetoclax + Azacitidin Arm B: Placebo + Azacitidin Verträglichkeitsanalyse durch das IDMC: Ca. 3 Monate nach Einschluss und Medikation des 20. Patienten; danach alle 3 Monate	134 Zentren in 27 Ländern (Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Dänemark, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Schweden, Taiwan, Tschechien,	<u>Primärer Endpunkt (in Japan, EU und EU-Referenzländern):</u> Gesamtüberleben, CR + CRi <u>Primärer Endpunkt (in USA und USA-Referenzländern):</u> Gesamtüberleben <u>Weitere patientenrelevante und klinisch bedeutsame</u>

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Arm B (n = 145) Davon Dossierpopulation [b]: Wirksamkeit: Arm A (n = 210 [c]) Arm B (n = 103) Verträglichkeit: Arm A (n = 207 [c]) Arm B (n = 102)	Erster Datenschnitt: 01. Oktober 2018 Zweiter Datenschnitt: 04.01.2020 Dritter Datenschnitt: 04.07.2020	Türkei, Ungarn und USA) Erster Patient eingeschlossen: 02.02.2017	<u>sekundäre Endpunkte:</u> Transfusionsunabhängigkeitsrate von Thrombozyten/Erythrozyten, weitere Remissionsendpunkte, EFS, EORTC QLQC30, EQ-5D-VAS, PROMIS Cancer Fatigue SF 7a, Verträglichkeit

a: In beiden Studienarmen wurde jeweils 1 Patient nach Originalprotokoll eingeschlossen, während 286 (bzw. 145) Patienten ab Amendment 1 eingeschlossen wurden; Amendment 1 beinhaltete die Hinzunahme des Stratifizierungsfaktor „Zytogenetisches Risiko“, wodurch im Wesentlichen zwei Gruppen im Protokoll gebildet wurden: Patienten, die unter Originalprotokoll randomisiert wurden (Gruppe 1) und Patienten, die nach Inkrafttreten des Amendments 1 randomisiert wurden (Gruppe 2). Gruppe 2 wird als die relevante Gruppe für die Analyse der Wirksamkeit bestimmt, während aus der Gesamtheit beider Gruppen die Analysepopulation für Verträglichkeitsendpunkte bestimmt wird.

b: Zur Beantwortung der Fragestellung in diesem Nutzendossier wurde eine Teilpopulation bestimmt, welche nur die Patienten beinhaltet, die entsprechend den Kriterien des G-BA nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind (die genauen Kriterien sind weiter unten in diesem Abschnitt genannt).

c: Die Zahlen beziehen sich auf den dritten Datenschnitt (04.07.2020); die Patientenzahlen der Dossierpopulation für den Datenschnitt vom 04.01.2020 sind 209 vs. 103 für die Wirksamkeit und 206 vs. 102 für die Verträglichkeit

AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DOCR: Dauer der kompletten Remission; DOCRh: Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOCRi: Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten); DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; EU: Europäische Union; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; ITC: Indirekter Vergleich; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PROMIS Cancer Fatigue SF 7a: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Cancer Fatigue Short Form 7a; RCT: Randomized Controlled Trial; TTCRi: Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten); TTCRh: Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; TTCR: Zeit bis zur kompletten Remission; TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen; USA: Vereinigte Staaten von Amerika Quellen: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021; Servier Deutschland GmbH 2026c						

Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen

Studie	**Intervention + Azacitidin**	**PBO+AZA**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
AG120-C-009 (AGILE)	<u>Ivosidenib</u> Einmal täglich 500 mg (2 × 250 mg) Ivosidenib oral, kontinuierlich an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus + <u>Azacitidin</u> Einmal täglich 75 mg/m^2 Körperoberfläche Azacitidin subkutan oder intravenös an den Tagen 1 – 7 (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]) jedes 28-Tage Zyklus	<u>Placebo</u> Einmal täglich (2 Tabletten) Placebo oral, kontinuierlich an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus + <u>Azacitidin</u> Einmal täglich 75 mg/m^2 Körperoberfläche Azacitidin subkutan oder intravenös an den Tagen 1 – 7 (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]) jedes 28-Tage Zyklus	Patienten sollten für mindestens 6 Zyklen mit der Kombinationstherapie IVO+AZA bzw. PBO+AZA behandelt werden, außer sie erleiden eine Remission nach Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS, Fortschreiten der Erkrankung vor Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS, nicht-akzeptable Toxizität, Schwangerschaft, freiwilliges Ausscheiden aus der Studie, Protokollverletzung, Tod oder Ende der Studie. Dosisänderungen von Ivosidenib oder Placebo von 500 mg zu 250 mg sind zur Behandlung von UE während der Studie zulässig. Wenn mehr als ein UE auftritt, das eine Dosisänderung erforderlich macht, kann die Dosis von Ivosidenib oder Placebo auf 250 mg reduziert werden, bis alle UE auf den Ausgangswert oder auf Grad 1 zurückgegangen sind. Patienten, deren Dosis von Ivosidenib oder Placebo aufgrund eines UE-Grad ≥ 3 reduziert wurde, können nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors wieder auf 500 mg erhöht werden. Dosisverzögerungen von bis zu 28 Tagen sind nach dem Ermessen des Prüfarztes in Absprache mit dem medizinischen Monitor aus Gründen wie der Behandlung von UE und aus anderen Umständen (z. B. geplante Verfahren) zulässig. Azacitidin und Ivosidenib/Placebo können gleichzeitig unterbrochen werden, oder jeder Wirkstoff allein, je nachdem, ob der Prüfarzt eine UE zuordnet. Wenn Azacitidin dauerhaft abgesetzt wird, kann die Behandlung mit Ivosidenib/Placebo nach dem Ermessen des Prüfarztes und mit Zustimmung des medizinischen Monitors fortgesetzt werden, vorausgesetzt, der Patient befindet sich in CR oder CRi (einschließlich CRp). Wenn ein

Studie	Intervention + Azacitidin	PBO+AZA	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			Patient die Behandlung mit Ivosidenib/Placebo nicht innerhalb von 28 Tagen wieder aufnehmen kann, sollte die Studienbehandlung abgebrochen werden, wenn der Patient zuvor die Behandlung mit Azacitidin abgebrochen hat. Wenn Ivosidenib oder Placebo abgesetzt wird, schließt der Patient die EOT- und Nachbeobachtungsvisiten ab und tritt dann in die EFS-Nachbeobachtung ein (sofern der Patient nicht bereits ein EFS-Ereignis erlitten hat [z. B. Behandlungsversagen, Rückfall oder Tod]) und in die anschließende Überlebensnachbeobachtung. Wenn eine Dosis verzögert wird, werden die Visiten (in Zyklen/Tagen) bis zum nächsten geplanten Studienbesuch pausiert (z. B., wenn eine Dosis am C3D1 gehalten wird, wird der nächste geplante Besuch, bei dem die Dosierung wieder beginnt, zum C3D1); die Beurteilung des Krankheitsansprechens sollte unabhängig von Dosisverzögerungen fortgesetzt werden.
VIALE-A (M15-656)	<u>Venetoclax</u> Fortlaufende Zyklen à 28 Tage (inkl. Ramp-up-Phase in Zyklus 1: Beginnend mit 100 mg an Tag 1, bis finaler Dosierung von 400 mg ab Tag 3) + <u>Azacitidin</u> Fortlaufende Zyklen à 28 Tage, davon jeweils an Tagen 1 – 7 subkutane oder intravenöse Injektion von 75 mg/m^2 Azacitidin	<u>Placebo</u> Fortlaufende Zyklen à 28 Tage (inkl. Ramp-up-Phase in Zyklus 1: analog Venetoclax-Arm) + <u>Azacitidin</u> Fortlaufende Zyklen à 28 Tage, davon jeweils an Tagen 1 – 7 subkutane oder intravenöse Injektion von 75 mg/m^2 Azacitidin	Aufdosierungsphase: Patienten mit Venetoclax bzw. dem entsprechenden Placebo starteten mit niedrigerer Dosierung, Dosiserhöhungen waren wie folgt: • Zyklus 1 Tag 1 100 mg/Tag • Zyklus 1 Tag 2 200 mg/Tag • Zyklus 1 Tag 3 400 mg/Tag Im Anschluss war die Dosierung wie folgt: • Zyklus 1 Tag 4-28: 400 mg/Tag • Ab Zyklus 2 Tag 1-28: 400 mg/Tag Bei unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise Grad 4 Neutropenien oder Grad 4 Thrombozytopenien, ist ggf. eine Dosismodifikation gemäß des Studienprotokolls nötig. Bei gleichzeitiger Anwendung von Venetoclax mit starken oder mittelstarken CYP3A-Inhibitoren ist

Studie	Intervention + Azacitidin	PBO+AZA	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			eine Dosisanpassung von Venetoclax gemäß des Studienprotokolls erforderlich.

CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A; EFS: Ereignisfreies Überleben; EOT: Ende der Behandlung; m: Meter; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021; Servier Deutschland GmbH 2026c

Tabelle 9: Patientencharakteristika der für den ITC herangezogenen Studien

Studie	AGILE		VIALE-A (ITT)		VIALE-A (G-BA Population) [a]	
Behandlungsarm	**IVO+AZA**	**PBO+AZA**	**VEN+AZA**	**PBO+AZA**	**VEN+AZA**	**PBO+AZA**
Anzahl (N)	72	74	286	145	210	103
Medianes Alter, Jahre (erstes Quartil - drittes Quartil oder Spanne) [b]	76,0 (70,5-79,5)	75,5 (70,0-80,0)	76,0 (49,0-91,0)	76,0 (60,0-90,0)	78,0	77,0
Männlich, n/N (%)	42 (58,3)	38 (51,4)	172 (60,1)	87 (60,0)	125 (59,5)	64 (62,1)
ECOG-PS 0-1, n (%)	46 (63,9)	50 (67,6)	157 (54,9)	81 (56,0)	129 (61,4)	65 (63,1)
ECOG-PS 2-3[c], n (%)	26 (36,1)	24 (32,4)	129 (45,1)	64 (44,0)	81 (38,6)	38 (36,9)
Primäre AML, n (%)	54 (75,0)	53 (71,6)	214 (75,0)	110 (76,0)	156 (74,3)	77 (74,8)
Zytogenetischer Risikostatus: intermediär, n (%)	48 (66,7)	44 (59,5)	182 (64,0)	89 (61,0)	138 (65,7)	66 (64,1)
Zytogenetischer Risikostatus: ungünstig, n (%)	16 (22,2)	20 (27,0)	104 (36,0)	56 (39,0)	72 (34,3)	37 (35,9)
IDH1, n/N (%)	70/72 (97,2)	73/74 (98,7)	23/245 (9,4)	11/127 (8,7)	15/184 (8,2)	8/95 (8,4)

a: Teilpopulation der Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021).

b: Bei AGILE ist das erste Quartil und dritte Quartil angegeben. Bei der ITT-Population der VIALE-A ist die Spanne angegeben.

c: In der AGILE-Studie wurden nur Patienten mit ECOG-PS ≤ 2 eingeschlossen.

AML: Akute myeloische Leukämie; AZA: Azacitidin; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; ITT: Intention to treat; IVO: Ivosidenib; N: Anzahl; PBO: Placebo; VEN: Venetoclax

Quellen: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021; DiNardo et al. 2020; Montesinos et al. 2022; Servier Deutschland GmbH 2026c

Die Studienpopulationen waren in zentralen Baseline-Merkmalen grundsätzlich ähnlich. Das mediane Alter lag sowohl in AGILE als auch in VIALE-A im Bereich von etwa 76 Jahren. Auch

die Verteilung von Geschlecht, ECOG-Status, primärer AML und zytogenetischem Risiko war insgesamt vergleichbar.

Unterschiede bestanden in der molekularen Selektion der Populationen: Während AGILE nur Patienten mit IDH1-Mutation einschloss, wurde in VIALE-A nicht molekular selektierte Patienten eingeschlossen und IDH1-spezifische Angaben liegen nur als Subgruppenanalyse vor.

AGILE-Studie

Die Studie AGILE ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von IVO+AZA im Vergleich zu PBO+AZA bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Die Kombination der Wirkstoffe IVO und AZA wurde in der Studie AGILE zulassungskonform eingesetzt. Die Behandlung erfolgte in 28-Tage-Zyklen unter täglicher Gabe von 500 mg (2 × 250 mg Tabletten) Ivosidenib bzw. (2 Tabletten) PBO oral und 75mg/m^2 Körperoberfläche AZA subkutan oder intravenös an den Tagen 1 – 7 (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]). Die Behandlung erfolgte bis zur Erfüllung eines der folgenden Kriterien: Tod, Rezidiv, Progression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Protokollverletzung oder Studienende.

Bis zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 wurden 72 Patienten in den IVO+AZA-Arm und 74 Patienten in den PBO+AZA-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Die Verteilung der beiden Stratifizierungsmerkmale ist in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter war im IVO+AZA-Arm vergleichbar dem im PBO+AZA-Arm (76,0 Jahre und 75,5 Jahre). Der Männeranteil war im Interventionsarm etwas größer als im Vergleichsarm (58,3 % vs. 51,4 %). Der Anteil der Art der AML (IWRS) war im Interventionsarm ähnlich dem im Vergleichsarm (primäre AML: 75,0 % vs. 71,6 %). In Bezug auf den ECOG-PS sind leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen, wobei mehr Patienten im Behandlungs-Arm einen schlechten ECOG-PS von 2 ausweisen als im Kontroll-Arm (ECOG-PS 0-1: 63,9 % vs. 67,6 %, ECOG-PS 2: 36,1 % vs. 32,4 %). Die Patienten waren nicht geeignet für eine intensive Induktionschemotherapie.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 hatten 62,5 % der Patienten im Behandlungsarm und 82,4 % der Patienten im Vergleichsarm die Behandlung abgebrochen. Die mediane Behandlungsdauer war in der Analyse zum primären Datenschnitt mit 5,98 Monaten im Behandlungsarm deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,76 Monaten. Die Analyse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigte einen noch deutlicheren Unterschied von 10,8 Monaten im Behandlungsarm zu 3,2 Monaten im Vergleichsarm. Des Weiteren hatten zum primären Datenschnitt 47,2 % der Patienten im Behandlungsarm und 68,9 % der Patienten im Vergleichsarm die Studie abgebrochen.

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen der Studie AGILE hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika vergleichbar.

In Verlauf der Studie AGILE erhielten zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 4 (5,6 %) Patienten im IVO+AZA-Arm gegenüber 1 (1,4 %) Patienten im PBO+AZA-Arm eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation als Folgetherapie. Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 waren es 5 (6,8 %) Patienten im IVO+AZA-Arm gegenüber 2 (2,7 %) Patienten im PBO+AZA-Arm.

Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (EFS). Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit, Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

VIALE-A-Studie

Die Studie VIALE-A ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von VEN+AZA im Vergleich zu PBO+AZA bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierter AML, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Die Kombination der Wirkstoffe VEN und AZA wurde in der Studie VIALE-A zulassungskonform eingesetzt. Die Behandlung erfolgte in 28-Tage-Zyklen (beginnend mit 100 mg an Tag 1, bis finaler Dosierung von 400 mg ab Tag 3) VEN bzw. PBO oral und 75mg/m2 Körperoberfläche AZA subkutan oder intravenös an den Tagen 1 – 7.

Bis zum Datenschnitt vom 04.01.2020 wurden 286 Patienten in den VEN+AZA-Arm und 145 Patienten in den PBO+AZA-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1. Das mediane Alter war im VEN+AZA-Arm gleich dem im PBO+AZA-Arm (76,0 Jahre). Der Männeranteil war in beiden Armen vergleichbar (60,1 % vs. 60,0 %). Der Anteil der Art der AML war im Interventionsarm ähnlich dem im Vergleichsarm (primäre AML: 75,0 % vs. 76,0 %). In Bezug auf den ECOG-PS waren die Studienarme ebenfalls vergleichbar (ECOG-PS 0-1: 54,9 % vs. 56,0 %, ECOG-PS 2-3: 45,1 % vs. 44,0 %). Die Patienten waren nicht geeignet für eine intensive Induktionschemotherapie. Der Anteil der Patienten mit einer IDH1-Mutation betrug im VEN+AZA-Arm 9,4 % und im PBO+AZA-Arm 8,7 %.

Die für das Nutzenbewertungsdossier herangezogene Teilpopulation (G-BA Population) enthielt bis zum Datenschnitt vom 04.07.2020 210 Patienten im VEN+AZA-Arm und 103 Patienten im PBO+AZA-Arm. Das mediane Alter war im VEN+AZA-Arm vergleichbar mit dem PBO+AZA-Arm (78,0 Jahre und 77,0 Jahre). Der Männeranteil war in beiden Armen vergleichbar (59,5 % vs. 62,1 %). Der Anteil der Art der AML war im Interventionsarm ähnlich dem im Vergleichsarm (primäre AML: 74,3 % vs. 74,8 %). In Bezug auf den ECOG-PS waren die Studienarme ebenfalls vergleichbar (ECOG-PS 0-1: 61,4 % vs. 63,1 %, ECOG-PS 2-3: 38,6 % vs. 36,9 %). Der Anteil der Patienten mit einer IDH1-Mutation betrug im VEN+AZA-Arm 8,2 % und im PBO+AZA-Arm 8,4 %.

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen der Studie VIALE-A hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Die Studien AGILE und VIALE-A sind bis auf das Merkmal der IDH1-Mutation vergleichbar.

iii. Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AGILE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VIALE-A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Die Studie AGILE ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie und entspricht damit der höchsten Qualitätsstufe klinischer Einzelstudien. Das Studiendesign wird von den Zulassungsbehörden sowie in evidenzbasierten Leitlinien als vollumfänglich valide anerkannt.

Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interactive Response Technology (IRT)-System. Dadurch war sowohl eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 durchgeführt und nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) sowie nach geographischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt) stratifiziert.

Die Verblindung von Patienten, Prüfärzten und weiteren an der Studiendurchführung beteiligten Personen wurde durch ein geeignetes Placebo sowie die zentrale Zuteilung mittels IRT sichergestellt. Hinweise auf eine Entblindung oder auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

In der Gesamtbewertung ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene und Studienebene daher als niedrig eingestuft.

Die Studie VIALE-A ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie und entspricht damit der höchsten Qualitätsstufe klinischer Einzelstudien.

Die Randomisierung erfolgte computergestützt zentral über ein Interactive Voice-Based System/Interactive Web-Based System (IVRS/IWRS). Dadurch war sowohl eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1.

Die Verblindung von Patienten, Prüfärzten und weiteren an der Studiendurchführung beteiligten Personen wurde durch ein geeignetes Placebo sowie die zentrale Zuteilung mittels

IVRS/IWRS sichergestellt. Hinweise auf eine Entblindung oder auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

In der Gesamtbewertung ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene und Studienebene daher als niedrig eingestuft.

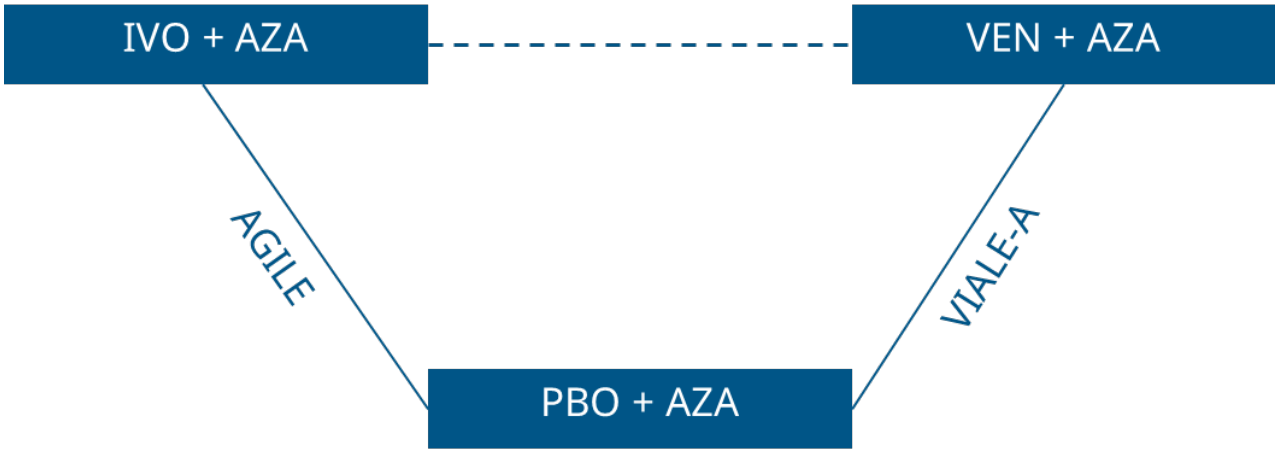


Abbildung 3: Evidenznetzwerk für den ITC

iv. Einzelergebnisse aus ITC

Direkte Evidenz aus AGILE gegenüber AZA

In der AGILE-Studie zeigte IVO+AZA bereits im primären Datenschnitt (18.03.2021) einen deutlichen Vorteil gegenüber PBO+AZA allein. Das mediane OS betrug 24,0 Monate versus 7,9 Monate; die HR lag bei 0,44 (95 %-KI: 0,27–0,73; p = 0,0010) (Montesinos et al. 2022). Im Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (30.06.2022) bestätigte sich dieser Effekt mit einem medianen OS von 29,3 versus 7,9 Monaten und einem HR von 0,42 (95 %-KI: 0,27–0,65; p < 0,0001) (Montesinos et al. 2025). Damit zeigte sich für IVO+AZA ein konsistenter und klinisch relevanter Überlebensvorteil gegenüber einer AZA-Monotherapie. Konsistent dazu war das EFS für den primären Datenschnitt (18.03.2021) mit einem HR von 0,33 (95 %-KI: 0,16–0,69; p = 0,002) ebenfalls signifikant verbessert (Montesinos et al. 2022). Für die anhand der Datenverfügbarkeit für beide Studien für den späteren ITC ausgewählten Verträglichkeitsendpunkte zeigten sich folgende Ergebnisse: Für das unerwünschte Ereignis (UE) Febrile Neutropenie ergab sich zu beiden Datenschnitten kein signifikanter Unterschied mit einem HR von 0,60 (95 %-KI: 0,33–1,10). Das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen war unter IVO+AZA jeweils statistisch signifikant seltener zum primären Datenschnitt (18.03.2021) mit einem HR von 0,67 (95 %-KI: 0,45–0,99) und zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (30.06.2022) mit einem HR von 0,68 (95 %-KI: 0,46–0,99). Schwerwiegende UE (SUE) traten unter IVO+AZA jeweils numerisch seltener auf zum primären Datenschnitt (18.03.2021) mit einem HR von 0,74 (95 %-KI: 0,50–1,11) und zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (30.06.2022) mit einem HR von 0,72 (95 %-KI: 0,48–1,06). Auch SUE Febrile Neutropenie traten unter IVO+AZA jeweils numerisch seltener auf zum primären Datenschnitt (18.03.2021) mit einem HR von 0,63 (95 %-KI: 0,32–1,22) und zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (30.06.2022) mit einem HR von 0,63 (95 %-KI: 0,32–1,23). Schwere

UE traten mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf zum primären Datenschnitt (18.03.2021) mit einem HR von 0,84 (95 %-KI: 0,58–1,21) und zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (30.06.2022) mit einem HR von 0,81 (95 %-KI: 0,56–1,17). Auch UE, die zum Therapieabbruch führen, traten mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf zum primären Datenschnitt (18.03.2021) mit einem HR von 0,93 (95 %-KI: 0,49–1,76) und zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (30.06.2022) mit einem HR von 0,90 (95 %-KI: 0,48–1,67).

Tabelle 11: Ergebnisse der AGILE-Studie

Endpunkt	Datenschnitt	n/N (%) IVO+AZA	Median [Monate] IVO+AZA	n/N (%) AZA	Median [Monate] AZA	HR [95 %-KI]
OS	18.03.2021	28/72 (38,9 %)	24,0 [11,3; NE]	46/74 (62,2 %)	7,9 [4,1; 11,3]	0,44 [0,27; 0,73]
	30.06.2022	37/73 (50,7 %)	29,3 [13,2; NE]	58/75 (77,3 %)	7,9 [4,1; 11,3]	0,42 [0,27; 0,65]
EFS	18.03.2021	46/72 (63,9 %)	0,03 [0,03; 11,01]	62/74 (83,7 %)	0,03 [NE; NE]	0,33 [0,16; 0,69]
UE Febrile Neutropenie	18.03.2021	20/71 (28,2 %)	NE [NE; NE]	25/73 (34,2 %)	6,7 [4,2; NE]	0,60 [0,33; 1,10]
	30.06.2022	20/72 (27,8 %)	NE [NE; NE]	25/74 (33,8 %)	9,8 [4,5; NE]	0,60 [0,33; 1,10]
UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18.03.2021	50/71 (70,4 %)	1,7 [0,9; 4,6]	58/73 (79,5 %)	1,2 [0,7; 1,5]	0,67 [0,45; 0,99]
	30.06.2022	53/72 (73,6 %)	1,8 [0,9; 4,9]	59/74 (79,7 %)	1,1 [0,7; 1,5]	0,68 [0,46; 0,99]
SUE	18.03.2021	49/71 (69,0 %)	1,6 [0,6; 2,8]	60/73 (82,2 %)	1,4 [1,1; 1,7]	0,74 [0,50; 1,11]
	30.06.2022	51/72 (70,8 %)	1,6 [0,7; 3,2]	62/74 (83,8 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,72 [0,48; 1,06]
SUE Febrile Neutropenie	18.03.2021	17/71 (23,9 %)	NE [NE; NE]	20/73 (27,4 %)	NE [5,8; NE]	0,63 [0,32; 1,22]
	30.06.2022	17/72 (23,6 %)	NE [NE; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [5,8; NE]	0,63 [0,32; 1,23]
Schweres UE	18.03.2021	66/71 (93,0 %)	0,5 [0,3; 0,7]	69/73 (94,5 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,84 [0,58; 1,21]
	30.06.2022	66/72 (91,7 %)	0,5 [0,4; 0,7]	71/74 (95,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,81 [0,56; 1,17]
UE, die zum Therapieabbruch führen	18.03.2021	23/71 (32,4 %)	20,7 [17,0; NE]	20/73 (27,4 %)	NE [10,8; NE]	0,93 [0,49; 1,76]
	30.06.2022	26/72 (36,1 %)	NE [19,2; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [10,8; NE]	0,90 [0,48; 1,67]

AZA: Azacitidin; EFS: Ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; IVO: Ivosidenib; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl; NE: Nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben, SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quellen: Montesinos et al. 2022; Montesinos et al. 2025; Servier Deutschland GmbH 2026c

Vergleichsevidenz für VEN+AZA

Für VEN+AZA gegenüber AZA wurden in VIALE-A in der Gesamtpopulation ebenfalls günstige Effekte berichtet. Die verfügbaren IDH1-spezifischen Auswertungen aus DiNardo 2020 und Pratz 2024 deuten auf ausgeprägte Vorteile von VEN+AZA gegenüber AZA hin, beruhen jedoch auf kleinen post-hoc-Subgruppen und sind daher mit erhöhter Unsicherheit verbunden (DiNardo et al. 2020; Pratz et al. 2024).

Für die Gesamtpopulation zeigte VEN+AZA zu allen Datenschnitten sowohl für die Gesamtpopulation als auch die IDH1-Subgruppe ein signifikant verbessertes OS gegenüber PBO+AZA allein. Zum Datenschnitt vom 01.12.2021 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für VEN+AZA mit einem HR von 0,58 (95 %-KI: 0,47–0,72) für die Gesamtpopulation und einem HR von 0,28 (95 %-KI: 0,12–0,66) für die IDH1-Subgruppe. Dabei lag das mediane Überleben in der IDH1-Subgruppe bei 10,2 Monate unter VEN+AZA gegenüber 2,2 Monaten unter AZA-Monotherapie. Es ist zu berücksichtigen, dass das in der IDH1-Subgruppe der VIALE-A-Studie beobachtete Gesamtüberleben unter AZA-Monotherapie mit einem Median von 2,2 Monaten im Vergleich zu anderen klinischen Studien deutlich niedriger ausfällt. Dies kann zu einer Verzerrung bzw. Überschätzung des relativen Therapieeffekts zugunsten von VEN+AZA führen. Zum Vergleich beträgt das mediane Gesamtüberleben unter AZA in der Gesamtpopulation der VIALE-A-Studie 9,6 Monate und lag auch in der Phase-3-Studie AZA-AML-001 – der für die Zulassung von Azacitidin in der hier relevanten Patientenpopulation maßgeblichen Studie bei älteren, nicht intensiv therapiefähigen Patienten mit neu diagnostizierter AML – bei etwa 10,4 Monaten (Dombret et al. 2015). Speziell für die IDH1-Subgruppe liegen zudem Ergebnisse aus der Studie AGILE vor, in der unter Azacitidin-Monotherapie ein Gesamtüberleben von 7,9 Monaten beobachtet wurde. Aus diesem Grund ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse von VIALE-A auf die IDH1-Subgruppe mit zusätzlicher Unsicherheit behaftet. Konsistent dazu war das EFS für den Datenschnitt vom 04.01.2020 mit einem HR von 0,63 (95 %-KI: 0,50–0,80), einem HR von 0,63 (95 %-KI: 0,49–0,82) zum Datenschnitt vom 04.07.2020 und einem HR von 0,58 (95 %-KI: 0,47–0,73) zum Datenschnitt vom 01.12.2021 ebenfalls signifikant verbessert (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021; DiNardo et al. 2020; Pratz et al. 2024).

Für die Verträglichkeit liegen Effektschätzer für den Datenschnitt vom 04.07.2020 für die G-BA Population vor. Für das UE Febrile Neutropenie ergab sich ein signifikant höheres Risiko für VEN+AZA mit einem HR von 2,34 (95 %-KI: 1,40–3,89). Das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen war unter VEN+AZA statistisch signifikant häufiger mit einem HR von 1,38 (95 %-KI: 1,04–1,84). SUE traten unter VEN+AZA numerisch häufiger auf mit einem HR von 1,12 (95 %-KI: 0,85–1,47). SUE Febrile Neutropenie traten unter VEN+AZA statistisch signifikant häufiger auf mit einem HR von 2,67 (95 %-KI: 1,36–5,24). Schwere UE traten mit einer größeren Häufigkeit unter VEN+AZA auf mit einem HR von 1,28 (95 %-KI: 1,00–1,64). UE, die zum Therapieabbruch führen, traten mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf mit einem HR von 1,08 (95 %-KI: 0,66–1,76).

Tabelle 12: Ergebnisse der VIALE-A-Studie

Endpunkt	Population / Quelle	Datenschnitt	n/N (%) VEN+AZA	Median [Monate] VEN+AZA	n/N (%) AZA	Median [Monate] AZA	HR [95 %-KI]
OS	Gesamtpopulation (DiNardo et al. 2020)	04.01.2020	161/286 (56,3 %)	14,7 [11,9; 18,7]	109/145 (75,2 %)	9,6 [7,4; 12,7]	0,66 [0,52; 0,85]
	Gesamtpopulation (G-BA Population) (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	04.07.2020	138/210 (65,7 %)	12,6 [9,9; 17,6]	90/103 (87,4 %)	9,1 [6,6; 11,9]	0,61 [0,46; 0,80]
	Gesamtpopulation (Pratz et al. 2024)	01.12.2021	222/286 (77,6 %)	14,7 [12,1; 18,7]	138/145 (95,2 %)	9,6 [7,4; 12,7]	0,58 [0,47; 0,72]
	IDH1 Subgruppe (DiNardo et al. 2020)	04.01.2020	15/23 (65,2 %)	Keine Angabe	11/11 (100 %)	Keine Angabe	0,28 [0,12; 0,65]
	IDH1 Subgruppe (Pratz et al. 2024)	01.12.2021	21/23 (91,3 %)	10,2 [2,3; 25,1]	11/11 (100%)	2,2 [1,1; 5,6]	0,28 [0,12; 0,66]
EFS	Gesamtpopulation (DiNardo et al. 2020)	04.01.2020	keine Angabe/286	9,8 [8,4; 11,8]	keine Angabe/145	7,0 [5,6; 9,5]	0,63 [0,50; 0,80]
	Gesamtpopulation (G-BA Population) (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	04.07.2020	152/210 (72,4 %)	9,0 [7,6; 11,3]	96/103 (93,2 %)	7,4 [4,7; 9,5]	0,63 [0,49; 0,82]
	Gesamtpopulation (Pratz et al. 2024)	01.12.2021	233/286 (81,5 %)	9,9 [8,4; 11,8]	141/145 (97,2 %)	7,4 [5,6; 9,5]	0,58 [0,47; 0,73]
UE Febrile Neutropenie	Gesamtpopulation (G-BA Population) (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	04.07.2020	86/207 (41,5 %)	12,7 [7,9; NE]	18/102 (17,6 %)	NE [NE; NE]	2,34 [1,40; 3,89]
UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen			175/207 (84,5 %)	1,2 [0,9; 1,5]	68/102 (66,7 %)	2,6 [1,5; 3,7]	1,38 [1,04; 1,84]
SUE			175/207 (84,5 %)	1,3 [0,9; 1,7]	77/102 (75,5 %)	1,6 [1,0; 2,6]	1,12 [0,85; 1,47]
SUE Febrile Neutropenie			58/207 (28,0 %)	NE [21,5; NE]	10/102 (9,8 %)	NE [NE; NE]	2,67 [1,36; 5,24]
Schwere UE			204/207 (98,6 %)	0,2 [0,1; 0,4]	97/102 (95,1 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,28 [1,00; 1,64]

Endpunkt	Population / Quelle	Datenschnitt	n/N (%) VEN+AZA	Median [Monate] VEN+AZA	n/N (%) AZA	Median [Monate] AZA	HR [95 %-KI]
UE, die zum Therapieab-bruch führen			58/207 (28,0 %)	NE [NE; NE]	23/102 (22,5 %)	NE [22,2; NE]	1,08 [0,66; 1,76]

AZA: Azacitidin; EFS: Ereignisfreies Überleben; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl NE: Nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben, SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEN: Venetoclax

Quellen: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021; DiNardo et al. 2020; Pratz et al. 2024

i. Maßgeblicher indirekter Vergleich nach Bucher und nach Bucher mit IV-Gewichtung

Für die Ableitung des Zusatznutzens von IVO+AZA gegenüber VEN+AZA wird der ITC von IVO+AZA gegenüber VEN+AZA nach Bucher für die Gesamtpopulation und nach Bucher mit IV-Gewichtung für die IDH1-Subpopulation herangezogen.

ITC nach Bucher mit der Gesamtpopulation der VIALE-A

Im ITC nach Bucher der Patienten mit IDH1-Mutation für die AGILE-Studie und die Gesamtpopulation der VIALE-A-Studie zeigten sich Vorteile zugunsten von IVO+AZA gegenüber VEN+AZA. Für den primären Datenschnitt der AGILE-Studie gegenüber der Gesamtpopulation nach DiNardo et al. 2020 ergab sich für das OS ein HR von 0,67 (95 %-KI: 0,38–1,16; p = 0,1519). Auch für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung ergab sich für das OS ein numerisch günstiges HR von 0,64 (95 %-KI: 0,38–1,05; p = 0,0784). Die Ergebnisse gegenüber der Gesamtpopulation nach Pratz et al. 2024 sind vergleichbar. Für den primären Datenschnitt der AGILE-Studie ergab sich ein HR von 0,76 (95 %-KI: 0,44–1,30; p = 0,3170). Für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung ergab sich ein HR von 0,72 (95 %-KI: 0,44–1,18; p = 0,1951).

Für den Endpunkt EFS ergab sich für den primären Datenschnitt der AGILE-Studie gegenüber der Gesamtpopulation nach DiNardo et al. 2020 ein HR von 0,52 (95 %-KI: 0,24–1,13; p = 0,0987). Die Ergebnisse gegenüber der Gesamtpopulation nach Pratz et al. 2024 sind vergleichbar. Es ergab sich eine HR von 0,57 (95 %-KI: 0,27–1,22; p = 0,1475). Für die G-BA Population mit dem Datenschnitt 04.07.2020 war das Ergebnis vergleichbar mit einem HR von 0,52 (95 %-KI: 0,24–1,14; p = 0,1019) (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021).

Für die Verträglichkeit liegen für VIALE-A Effektschätzer für den Datenschnitt vom 04.07.2020 für die G-BA Population vor. Für das UE Febrile Neutropenie ergab sich ein statistisch signifikant geringeres Risiko für IVO+AZA gegenüber VEN+AZA mit einem HR von jeweils 0,26 (95 %-KI: 0,12–0,56; p = 0,0007) für den primären Datenschnitt und den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung. Das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen war unter IVO+AZA gegenüber VEN+AZA statistisch signifikant seltener mit einem HR von 0,49 (95 %-KI: 0,30–0,79; p = 0,0036) zum primären Datenschnitt und einem HR von 0,49 (95 %-KI: 0,31–0,79; p = 0,0037) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung. SUE traten unter IVO+AZA numerisch seltener auf mit einem HR von 0,66 (95 %-KI: 0,41–1,07; p = 0,0931) zum primären Datenschnitt und einem HR von 0,64 (95 %-KI: 0,40–1,04; p = 0,0721) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung. SUE Febrile Neutropenie traten unter IVO+AZA gegenüber VEN+AZA statistisch signifikant seltener auf mit einem HR von 0,24 (95 %-KI: 0,09–0,61; p = 0,0029) zum primären Datenschnitt und einem HR von 0,24 (95 %-KI: 0,09–0,61; p = 0,0030) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung. Schwere UE traten unter IVO+AZA mit einer geringeren Häufigkeit als unter VEN+AZA auf mit einem HR von 0,66 (95 %-KI: 0,42–1,02; p = 0,0625) zum primären Datenschnitt und einem statistisch signifikanten HR von 0,63 (95 %-KI: 0,41–0,99; p = 0,0433) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung. UE, die zum Therapieabbruch führen, traten unter IVO+AZA mit einer numerisch geringeren Häufigkeit auf mit einem HR von 0,86 (95 %-KI: 0,38–1,93; p = 0,7161) zum primären Datenschnitt und einem HR von 0,83 (95 %-KI: 0,38–1,84; p = 0,6523) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung.

Damit lagen alle Schätzer in einer Richtung zugunsten von IVO+AZA. Statistisch signifikante Vorteile ergaben sich für die UE Febrile Neutropenie, UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SUE Febrile Neutropenie (jeweils für beide Datenschnitte der AGILE-Studie) und für schwere UE (Langzeitdatenschnitts der AGILE-Studie).

Tabelle 13: ITC IVO+AZA versus VEN+AZA nach Bucher für die Gesamtpopulation der Studie VIALE-A

AGILE Datenschnitt, Referenz	VIALE-A Datenschnitt, Referenz	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben			
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	Datenschnitt 04.01.2020 (DiNardo et al. 2020)	0,67 [0,38; 1,16]	0,1519
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Servier Deutschland GmbH 2026c)		0,64 [0,38; 1,05]	0,0784
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	Datenschnitt 04.07.2020 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	0,72 [0,41; 1,27]	0,2605
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Servier Deutschland GmbH 2026c)		0,69 [0,41; 1,16]	0,1588
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	Datenschnitt 01.12.2021 (Pratz et al. 2024)	0,76 [0,44; 1,30]	0,3170
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Servier Deutschland GmbH 2026c)		0,72 [0,44; 1,18]	0,1951
Ereignisfreies Überleben			
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	Datenschnitt 04.01.2020 (DiNardo et al. 2020)	0,52 [0,24; 1,13]	0,0987
	Datenschnitt 04.07.2020 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	0,52 [0,24; 1,14]	0,1019
	Datenschnitt 01.12.2021 (Pratz et al. 2024)	0,57 [0,27; 1,22]	0,1475
UE Febrile Neutropenie			
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	Datenschnitt 04.07.2020 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	**0,26 [0,12; 0,56]**	**0,0007**
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Servier Deutschland GmbH 2026c)		**0,26 [0,12; 0,56]**	**0,0007**
UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	Datenschnitt 04.07.2020 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	**0,49 [0,30; 0,79]**	**0,0036**
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Servier Deutschland GmbH 2026c)		**0,49 [0,31; 0,79]**	**0,0037**
SUE			
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	Datenschnitt 04.07.2020 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	0,66 [0,41; 1,07]	0,0931
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Servier Deutschland GmbH 2026c)		0,64 [0,40; 1,04]	0,0721

AGILE Datenschnitt, Referenz	VIALE-A Datenschnitt, Referenz	HR [95 %-KI]	p-Wert
SUE Febrile Neutropenie			
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	Datenschnitt 04.07.2020 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	**0,24 [0,09; 0,61]**	**0,0029**
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Servier Deutschland GmbH 2026c)		**0,24 [0,09; 0,61]**	**0,0030**
Schwere UE			
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	Datenschnitt 04.07.2020 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	0,66 [0,42; 1,02]	0,0625
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Servier Deutschland GmbH 2026c)		**0,63 [0,41; 0,99]**	**0,0433**
UE, die zum Therapieabbruch führen			
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	Datenschnitt 04.07.2020 (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2021)	0,86 [0,38; 1,93]	0,7161
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Servier Deutschland GmbH 2026c)		0,83 [0,38; 1,84]	0,6523
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis			

IV-gewichteter ITC nach Bucher mit der IDH1-Subgruppe der VIALE-A

Im IV-gewichteten ITC nach Bucher zeigten sich für den Endpunkt OS ebenfalls Vorteile zugunsten von IVO+AZA. Für den primären Datenschnitt der AGILE-Studie gegenüber der IDH1-Subgruppenanalyse nach DiNardo et al. 2020 ergab sich für das OS ein HR von 0,75 (95 %-KI: 0,49–1,16; p = 0,1971). Für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung ergab sich ein statistisch signifikantes HR von 0,66 (95 %-KI: 0,45–0,98; p = 0,0383). Die Ergebnisse gegenüber der IDH1-Subgruppenanalyse nach Pratz et al. 2024 sind vergleichbar. Für den primären Datenschnitt der AGILE-Studie ergab sich ein HR von 0,75 (95 %-KI: 0,49–1,15; p = 0,1870). Für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung ergab sich ein statistisch signifikantes HR von 0,66 (95 %-KI: 0,45–0,97; p = 0,0358).

Damit lagen alle Schätzer in einer Richtung zugunsten von IVO+AZA; statistische Signifikanz wurde jeweils für den Vergleich des Langzeitdatenschnitts der AGILE-Studie erreicht.

Tabelle 14: ITC IVO+AZA versus VEN+AZA nach Bucher mit IV-Gewichtung (OS)

AGILE-Datenschnitt, Referenz	VIALE-A Datenschnitt, Referenz	HR [95 %-KI]	p-Wert
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	IDH1-Subgruppe, Datenschnitt 04.01.2020 (DiNardo et al. 2020)	0,75 [0,49; 1,16]	0,1971
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Servier Deutschland GmbH 2026c)	IDH1-Subgruppe, Datenschnitt 04.01.2020 (DiNardo et al. 2020)	**0,66 [0,45; 0,98]**	**0,0383**
Primärer Datenschnitt 18.03.2021 (Montesinos et al. 2022)	IDH1-Subgruppe, Datenschnitt 01.12.2021 (Pratz et al. 2024)	0,75 [0,49; 1,15]	0,1870
Langzeitbeobachtung 30.06.2022 (Montesinos et al. 2025)	IDH1-Subgruppe, Datenschnitt 01.12.2021 (Pratz et al. 2024)	**0,66 [0,45; 0,97]**	**0,0358**
HR: Hazard Ratio; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben			

Sowohl der ITC nach Bucher als auch der IV-gewichtete ITC nach Bucher zeigen ein konsistentes Bild und weisen übereinstimmend auf einen Vorteil von IVO+AZA gegenüber VEN+AZA hin. Unterschiede zwischen den Verfahren bestehen jedoch in einem unterschiedlichen Umgang mit den Unsicherheiten, die sich aufgrund der Unterschiede in der klinischen Datenbasis ergeben.

Die Anwendung eines präzisionsgewichteten Ansatzes erscheint im vorliegenden Kontext besonders sachgerecht, da die IDH1-spezifische Evidenz aus VIALE-A-Studie auf kleinen Subgruppenanalysen beruht und entsprechend mit erheblicher statistischer Unsicherheit behaftet ist. Eine Gewichtung nach Präzision trägt dazu bei, den Einfluss instabiler Schätzungen aus kleinen Subgruppen angemessen zu begrenzen und robuste, präzisere Schätzungen stärker zu berücksichtigen. Auf diese Weise ermöglicht der Bucher-Ansatz mit IV-Gewichtung eine ergänzende und methodisch zurückhaltende Einordnung der Ergebnissensitivität.

d. Schlussfolgerung

Die vorgelegte Evidenz zeigt in ihrer Gesamtheit konsistent günstige Effektschätzer zugunsten von IVO+AZA im Vergleich zu VEN+AZA. Trotz der mit indirekten Vergleichen verbundenen methodischen Unsicherheiten ergibt sich kein Hinweis auf einen Nachteil von IVO+AZA; die verbleibende Unsicherheit betrifft vielmehr die Präzision der Schätzungen.

Für das OS zeigt sich im IV-gewichteten ITC auf Basis des Langzeitdatenschnitts der AGILE-Studie vom 30.06.2022 gegenüber der IDH1-Subgruppe für die beiden Datenschnitte aus DiNardo et al. 2020 und aus Pratz et al. 2024 ein statistisch signifikanter Vorteil von IVO+AZA (HR: 0,66; 95 %-KI: 0,45–0,98; p = 0,0383 bzw. HR: 0,66; 95 %-KI: 0,45–0,97; p = 0,0358). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 34 % im Vergleich zu VEN+AZA. Die Effektschätzer gegenüber der Gesamtpopulation der VIALE-A-Studie sind gleichgerichtet.

Im Hinblick auf die Verträglichkeit zeigen sich für beide Datenschnitte der AGILE-Studie gegenüber dem Datenschnitt vom 04.07.2020 für die G-BA Population der VIALE-A-Studie über alle untersuchten Endpunkte hinweg Vorteile von IVO+AZA gegenüber VEN+AZA. So zeigt sich für das UE Febrile Neutropenie eine Risikoreduktion um 74 % (HR: 0,26 95 %-KI: 0,12–0,56; p = 0,0007 für beide Datenschnitte der AGILE-Studie). Auch für das SUE Febrile Neutropenie zeigt sich eine deutliche Risikoreduktion um 76 % gegenüber VEN+AZA (HR: 0,24; 95 %-KI: 0,09–0,61; p = 0,0029 gegenüber dem primären Datenschnitt bzw. HR: 0,24; 95 %-KI: 0,09–0,61; p = 0,0030 gegenüber dem Langzeitdatenschnitt). Darüber hinaus zeigt sich auch für das UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen eine deutliche Risikoreduktion um 51 % (HR: 0,49; 95 %-KI: 0,30–0,79; p = 0,0036 gegenüber dem primären Datenschnitt bzw. HR: 0,49; 95 %-KI: 0,31–0,79; *p* = 0,0037 gegenüber dem Langzeitdatenschnitt). Für schwere UE zeigt sich zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung eine Risikoreduktion um 37 % (HR: 0,63 (95 %-KI: 0,41–0,99; *p* = 0,0433).

Im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens wurde eine Netzwerkmetaanalyse vorgelegt, deren Ergebnisse auch in Gil-Sierra et al. 2025 veröffentlicht wurden. Die dort gezeigten Resultate

sind konsistent mit den hier vorgelegten indirekten Vergleichen und bestätigen damit die Validität und Robustheit. Auch das NICE kommt basierend auf den Ergebnissen einer Netzwerkmetaanalyse und der vorlegten indirekten Evidenz zu dem Schluss, dass Ivosidenib + Azacitidin sowohl das Gesamtüberleben als auch die Zeit bis zur Krankheitsprogression im Vergleich zu Venetoclax + Azacitidin verbessert (NICE 2024).

Die vorgelegten Ergebnisse werden auch durch Real-World-Evidenz gestützt, da sich in einer retrospektiven Analyse im klinischen Versorgungsalltag bei AML-Patienten mit IDH1-Mutation ebenfalls ein konsistenter Vorteil von IVO+HMA-Therapien im Vergleich zu VEN+HMA-Regimen zeigte. So z.B. ein verbessertes EFS nach 6 Monaten (55,8 % vs. 38,4 %; p = 0,006) und zudem mit geringeren Raten febriler Neutropenie (1,7 % vs. 8,1 %; p = 0,008) (Lachowiez et al. 2025).

Vor dem Hintergrund der patientenrelevanten und deutlichen Verbesserung im Gesamtüberleben und der Verträglichkeit (UE und SUE Febrile Neutropenie, UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwere UE) wird hieraus unter Berücksichtigung der Limitationen der indirekten Evidenzbasis ein beträchtlicher Zusatznutzen von IVO+AZA gegenüber VEN+AZA festgestellt.

III Dokumentation der bibliografischen Recherche und der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken für den ITC von Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin

Tabelle 15: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.04.2026	
Zeitsegment	1946 to April 21, 2026	
Suchfilter	Lefebvre (Lefebvre et al. 2024) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/ or exp Leukemia, Myeloid/	114762
2	(AML* or ANLL*).af.	68225
3	(a#ut* myel* leu#?emi* or a#ut* nonlympho* leu#?emi* or a#ut* granulo* leu#?emi* or a#ut* non-lympho* leu#?emi*).af.	68370
4	((a#ut* and myel* and leu#?emi*) or (a#ut* and nonlympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and non-lympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and granulo* and leu#?emi*)).af.	104064
5	1 or 2 or 3 or 4	169849
6	(venetoclax* or venclyxto* or venclexta* or ABT-199* or ABT199* or GDC-0199* or GDC0199* or RG-7601* or RG7601*).af.	4992
7	1257044-40-8.mp. or 1257044-40-8.rn.	0
8	6 or 7	4992
9	exp randomized controlled trial/	661186

10	controlled clinical trial.pt.	95744
11	(randomized or placebo or randomly).ab.	1271897
12	clinical trials as topic.sh.	207337
13	trial.ti.	365337
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	1771748
15	exp animals/ not humans.sh.	5447137
16	14 not 15	1635672
17	5 and 8 and 16	169
18	remove duplicates from 17	169

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.04.2026
Zeitsegment	1991 to March 2026
Suchfilter	Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/ or exp Leukemia, Myeloid/	3405
2	(AML* or ANLL*).af.	10909
3	(a#ut* myel* leu#?emi* or a#ut* nonlympho* leu#?emi* or a#ut* granulo* leu#?emi* or a#ut* non-lympho* leu#?emi*).af.	6061
4	((a#ut* and myel* and leu#?emi*) or (a#ut* and nonlympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and non-lympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and granulo* and leu#?emi*)).af.	7702
5	1 or 2 or 3 or 4	14837
6	(venetoclax* or venclyxto* or venclexta* or ABT-199* or ABT199* or GDC-0199* or GDC0199* or RG-7601* or RG7601*).af.	976
7	1257044-40-8.af.	16
8	6 or 7	976
9	5 and 8	401
10	remove duplicates from 9	401

Tabelle 16: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(Leukemia, Myeloid OR Leukemia, Myeloid, Acute OR AML) [ConditionSearch] AND (Venetoclax OR ABT-199 OR ABT199 OR GDC-0199 OR GDC0199 OR RG-7601 OR RG7601 OR Venclyxto OR Venclexta) [InterventionSearch]
Treffer	**458**

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	22.04.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Venetoclax, ABT 199, ABT-199, ABT199, GDC 0199, GDC-0199, GDC0199, RG 7601, RG-7601, RG7601, Venclyxto, Venclexta [Contain any of these terms:]
Treffer	**127**

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.04.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Venetoclax OR (ABT 199) OR (ABT-199) OR ABT199 OR (GDC 0199) OR (GDC-0199) OR GDC0199 OR (RG 7601) OR (RG-7601)OR RG7601 OR Venclyxto OR Venclexta) AND ((acute myeloid leukemia) OR (acute myelogenous leukemia) OR (acute nonlymphocytic leukemia) OR (acute myeloblastic leukemia) OR (acute granulocytic leukemia) OR (acute myelocytic leukemia) OR (acute non lymphoblastic leukemia) OR AML OR (acute myeloid leukaemia) OR (acute myelogenous leukaemia) OR (acute nonlymphocytic leukaemia) OR (acute myeloblastic leukaemia) OR (acute granulocytic leukaemia) OR (acute myelocytic leukaemia) OR (acute non lymphoblastic leukaemia))
Treffer	**58**

Tabelle 17: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der Kombinationstherapie Venetoclax + Azacitidin

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1[a] Patienten-population	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) (mit einer IDH1-R132-Mutation), die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Vorbehandelte Patienten, Kinder und Jugendliche
E2 Intervention	Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets, Monotherapie
E3 Vergleichs-therapie	Azacitidin als geeigneter Brückenkomparator	Andere Vergleichstherapie
E4 Studien-endpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studien-design	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/ oder nicht kontrollierte Studien
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2025). AML: Akute myeloische Leukämie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomized Controlled Trial		

Tabelle 18: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Nicht zutreffend. Alle im Volltext geprüften Publikationen wurden eingeschlossen.

Tabelle 19: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

1. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Phase 2 Study of ABT-199 in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML)*: *NCT01994837 / M14-212*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01994837, abgerufen am: 22.04.2026.
   Ausschlussgrund: A5.
2. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABBV-075 in Subjects With Advanced Cancer*: *NCT02391480 / M14-546*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02391480, abgerufen am: 22.04.2026.
   Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Phase I/II Combination Study of Sapacitabine in Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes*: *NCT01211457 / CYC682-11*. Cyclacel Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01211457, abgerufen am: 22.04.2026.
   Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 1/2 Study of Alvocidib in Combination With Decitabine and Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory AML or as Frontline Therapy in Unfit Patients With AML*: *NCT04493099 / 2019-1053 / NCI-2020-05266 / 2019-1053*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493099, abgerufen am: 22.04.2026.
   Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase I-II Pilot Clinical Trial of Safety and Efficacy of Personalized Targeted Preparative Regimen With Allogeneic TcRαß/CD19-depleted Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Posttransplant Donor T- Cells Infusion in Children With Chemoresistant Acute Leukemia*: *NCT04000698 / NCPHOI-2018-08*. Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04000698, abgerufen am: 22.04.2026.
   Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2020. *Retrospective, Observational, Monocentric Study to Assess Efficacy and Safety of the Combination of an Hypomethylating Agent in Combination With Venetoclax for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Not Eligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT04454580 / HMA-V*. Ospedale Maggiore Di Trieste (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04454580, abgerufen am: 22.04.2026.
   Ausschlussgrund: A5.
7. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b Study to Assess Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Gilteritinib in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT03625505 / M16-802*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03625505, abgerufen am: 22.04.2026.
   Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Venetoclax in Japanese Subjects With Hematological Malignancies*: *NCT02265731 / M13-834*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02265731, abgerufen am: 22.04.2026.
   Ausschlussgrund: A5.
9. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 2 Study of Venetoclax in Combination With Low-dose HHT, G-CSF, and AZA as First-line Treatment for Newly Diagnosed Elderly AML Patients Unfit for Intensive Chemotherapy*: *NCT04824924 / YangSHEN*. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04824924, abgerufen am: 22.04.2026.
   Ausschlussgrund: A2.
10. ClinicalTrialsGOV 2021. *Azacytidine-venetoclax Combination as Leukemia Debulking Treatment Followed by Reduced Toxicity Conditioning Regimen (Melphalan Busulfan and Fludarabine, MBF) as Salvage Therapy for Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT04904237 / RJH-rAML-2021*. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT04904237, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pharmacokinetics of Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04613622 / 202007124RIND*. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04613622, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
12. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 1B Study of APVO436 in Combination With Venetoclax and Azacitidine in Elderly or Unfit Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT04973618 / 5002*. Aptevo Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973618, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
13. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 1b Study of Venetoclax and AMG 176 in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies*: *NCT03797261 / M16-785 / 2018-003314-41*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03797261, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2021. *Precision Therapy Versus Standard Therapy in Acute Myeloid Leukaemia and Myelodysplastic Syndrome in Elderly*: *NCT05025098 / PALM*. University Hospital A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05025098, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
15. ClinicalTrialsGOV 2021. *Registry Study on Patient Characteristics, Biological Disease Profile and Clinical Course in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia With Venetoclax: The Venetoclax Registry*: *NCT03662724 / 7972_BO_K_2018*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03662724, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
16. ClinicalTrialsGOV 2021. *The Clinical Study of Individualized Induction Therapy for Non-elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia and Adverse Risk Features Guided by Rapid Screening With FISH and NGS*: *NCT04752527 / SZ-AML01*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04752527, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
17. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Multicenter Clinical Study of Microtransplantation Combined With Azacytidine to Improve the Efficacy of Elderly Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05262465 / MST-EAML2020*. guomei (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05262465, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
18. 18. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Multicentric Phase 2 Study of Venetoclax and Azacitidine for the Management of Molecular Relapse/Progression in Adult NPM1-MUTATED Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04867928 / AML2521*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04867928, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Perspective, Multicenter, Open-label and Observational Trial for Unrelated Umbilical Cord Blood Stem Cell Microtransplantation Combined With Azacitidine Based Treatment for Advanced MDS,CMML-2 and Secondary AML*: *NCT05584761 / 2022-SR-271*. The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05584761, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
20. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 1/1b/2a, 3-Part, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Antitumor Activity of Ascending Doses of AZD5991 Monotherapy and in Combination With Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Haematologic Malignancies*: *NCT03218683 / D6910C00001*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03218683, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
21. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 1/2 Study of Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia Who Are ≥ 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Anthracycline-Based Induction Therapy*: *NCT02287233 / M14-387 / 2014-002610-23*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02287233, abgerufen am:

22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
22. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 1b Trial of CPX-351 Lower Intensity Therapy (LIT) Plus Venetoclax as First Line Treatment for Subjects With AML Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy*: *NCT04038437 / CPX351-103*. Jazz Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04038437, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
23. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase I/II, Open-Label, Multicentre 2-Part Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AZD2811 as Monotherapy or in Combination in Treatment-Naïve or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukaemia Patients Not Eligible for Intensive Induction Therapy*: *NCT03217838 / D6130C00003 / HEMREF 41*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03217838, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
24. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase IB Multi-Arm Study With Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy*: *NCT02670044 / GH29914 / 2015-003386-28*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02670044, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
25. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase I-II, Multicentre, Open Label Clinical Trial to Assess the Safety and Tolerability of the Combination of Low-dose Cytarabine or Azacitidine, Plus Venetoclax and Quizartinib in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Aged Equal or More Than 60 Years Old Ineligible for Standard Induction Chemotherapy*: *NCT04687761 / VEN-A-QUI*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04687761, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
26. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Pilot/Phase 1b Study of Glasdegib-Based Treatment Combinations in Adult Patients With Relapsed AML Post Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation*: *NCT04655391 / 20456 / NCI-2020-10595 / 20456 / P30CA033572*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04655391, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficiency of Azacitidine (AZA) Combination With Venetoclax and ATRA in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05654194 / SOOCHOW-HY-2022-11-2*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654194, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
28. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Combination of Venetoclax, Hypomethylation Agent and Low-dose Cytarabine as a Salvage Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Had Relapsed/Refractory Disease or Positive Minimal Residual Disease*: *NCT05362942 / VAA-RR&MRD2022V1.0*. Beijing 302 Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05362942, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
29. ClinicalTrialsGOV 2022. *ABT-199 (Venetoclax) and Purine Analogues as Novel Oral Drug Combination for Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: the ApoAML Trial*: *NCT05506332 / 2282 / 2021-006473-35*. University Hospital A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05506332, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
30. ClinicalTrialsGOV 2022. *An Expanded Access Study for Venetoclax in Combination With Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Induction Therapy in Japan*: *NCT04509622 / M19-916*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04509622, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
31. ClinicalTrialsGOV 2022. *An Open-Label, Phase 1, First-In-Human Study of TRAIL Receptor Agonist ABBV-621 in Subjects With Previously-Treated Solid Tumors and Hematologic Malignancies*: *NCT03082209 / M15-913 / 2016-003887-37*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT03082209, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
32. ClinicalTrialsGOV 2022. *Clinical Study of Bcl-2 Inhibitors Combined With Azacytidine and Chemotherapy in Elderly Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05053425 / CSBCL2 / ChiCTR2100045330*. LanZhou University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05053425, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
33. ClinicalTrialsGOV 2022. *Clinical Study of Venetoclax Combined With Mitoxantrone Liposome in the Treatment of Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05522192 / CSPC-DED-AML-K04*. Hui Zeng (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05522192, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
34. ClinicalTrialsGOV 2022. *Clinical Study Protocol of Venetoclax Combined With Azacitidine and Harringtonine in the Treatment of Secondary Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05513131 / 2022-SR-376*. The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05513131, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety of HVA Regimens as Salvage Treatment in Relapsed/Refractory (rr) Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT04424147 / HVA in rrAML*. Nanfang Hospital, Southern Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04424147, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
36. ClinicalTrialsGOV 2022. *Influence of Molecular Abnormalities on Treatment Response of the Regimen of Venetoclax Plus Azacytidine Combined With Homoharringtonine Versus Venetoclax Plus Hypomethylating Agents (HMA) in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05456048 / VAH-AML-2022*. Nanfang Hospital, Southern Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456048, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
37. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase 1b Study of Venetoclax and Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT03441555 / M16-186 / 2017-002531-42*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03441555, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
38. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase 1b Study of Venetoclax and Dinaciclib (MK7965) in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT03484520 / M16-183 / 2017-003213-26*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03484520, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
39. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase II Study of Azacitidine in Combination With Low Dose Intensity Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia With Integration of Explorative Multi-omics and ex Vivo Drug Screening Data*: *NCT05431257 / H-21030117*. Rigshospitalet D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05431257, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
40. ClinicalTrialsGOV 2022. *Randomized, Multicenter, Phase 3 Study of Azacytidine (AZA) + Venetoclax as Maintenance Therapy in Patients With AML in Remissionin Younger Adults With Favorable-risk AML in First Remission After Conventional Chemotherapy*: *NCT05404906 / SZ-AML124*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05404906, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
41. ClinicalTrialsGOV 2022. *Venetoclax and Decitabin Based Conditioning Regimen Followed With Post-HSCT Decitabin Maintenance Therapy in TP53 Mutant AML/MDS Patients*: *NCT05528354 / IIT20220036C-R1*. Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05528354, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
42. ClinicalTrialsGOV 2022. *Venetoclax Combined With Azacitidine Plus Homoharringtonine Versus Venetoclax Combined With Azacitidine for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia：an Open-label, Multicentre, Randomised Phase 3 Trial*: *NCT05457361 / VAH vs VA-2022*. Nanfang Hospital, Southern Medical

University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05457361, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

43. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Unrelated Umbilical Cord Blood Microtransplantation in Patients With Acute Myelocytic Leukemia*: *NCT06105658 / UCB-MST&AML*. Anhui Provincial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06105658, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
44. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Multicenter, Pivotal Phase 3 Study of Iomab-B Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Versus Conventional Care in Older Subjects With Active, Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT02665065 / Iomab-01*. Actinium Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02665065, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
45. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies*: *NCT03236857 / M13-833 / 2017-000439-14*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03236857, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
46. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Dose Escalation and Dose Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of CC-90011 in Combination With Venetoclax and Azacitidine in R/R Acute Myeloid Leukemia (AML) and Treatment-naïve Subjects With AML Who Are Not Eligible for Intensive Induction Chemotherapy*: *NCT04748848 / CC-90011-AML-002 / U1111-1251-6973 / 2020-005341-16*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04748848, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
47. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1b Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine in Treatment-Naive Subjects With Acute Myelogenous Leukemia Who Are Greater Than or Equal to 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard Induction Therapy*: *NCT02203773 / M14-358 / 2014-000687-18*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02203773, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
48. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 2, Open-label, Randomized, Two-stage Clinical Study of Alvocidib in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Following Treatment With Venetoclax Combination Therapy*: *NCT03969420 / TPI-ALV-202*. Sumitomo Pharma America, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969420, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
49. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 3b, Single-Arm, Multicenter Open-Label Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine or Decitabine in an Outpatient Setting in AML Patients Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT03941964 / M19-072*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941964, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
50. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase I and Expansion Cohort Study of Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT03194932 / VENAML / NCI-2017-01129*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03194932, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
51. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase I/II Dose Escalation and Expansion Study of BST-236 Plus Venetoclax in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Unfit for Intensive Induction Chemotherapy*: *NCT05503355 / BST005*. BioSight Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05503355, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
52. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase I/II Study of the Oral MDM2 Inhibitor DS-3032b (Milademetan) in Combination With Low Dose Cytarabine (LDAC) in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT03634228 / 2018-0333 / NCI-2018-01612 / 2018-0333*. M.D.

Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03634228, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

53. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase I/II Study of Venetoclax and Azacitidine and Lintuzumab-Ac225 in Patients With Refractory or Relapsed AML*: *NCT03932318 / LIN-AC225-AML03*. Actinium Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03932318, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase I/II Study of Venetoclax and Lintuzumab-Ac225 in Patients With Refractory or Relapsed AML*: *NCT03867682 / LIN-AC225-AML02*. Actinium Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03867682, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
55. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study on the Efficacy and Safety of Venetoclax Combined With HAA Regimen in Newly Diagnosed Young AML*: *NCT05893472 / SHEN-PJ-KE-2023-125*. ZePing Zhou (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05893472, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
56. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Evaluate Pharmcokinetics, Pharmacodynamics , Efficacy and Safety of 6MW3211 Monotherapy and in Combination With Azacitidine(AZA) or AZA Plus Venetoclax(VEN) in Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS)*: *NCT05448599 / 6MW3211-2022-CP102*. Mabwell Bioscience Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05448599, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
57. ClinicalTrialsGOV 2023. *Activity and Safety of Front-linevenetoclax and Rituximab Association (VeRiTAs) in Young and Fit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Umutated IGVH and/or Disrupted TP53. A Phase 2 Multicenter Study*: *NCT03455517 / LLC1518*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03455517, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
58. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Open-Label Phase Ib/II Multi-Arm Study of OX40 Agonist Monoclonal Antibody (mAb), Anti-PDL1 mAb, Smoothened Inhibitor, Anti-CD33 mAb, Bcl-2 Inhibitor and Azacitidine as Single-Agents and/or Combinations for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT03390296 / 2017-0337 / NCI-2018-00972 / 2017-0337*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03390296, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
59. ClinicalTrialsGOV 2023. *Azacitidine in Combination With Venetoclax Treatment for Prevention of Relapse in MRD Positive Post Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Acute Myelogenous Leukemia/ Myelodysplastic Syndrome Patients*: *NCT04809181 / ZJU-HSCT-AZA02*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04809181, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
60. ClinicalTrialsGOV 2023. *Characteristics, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes in Non-intensive Chemotherapy Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients - a US Real-World Study Using Electronic Medical Record Data*: *NCT04230564 / B1371038*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04230564, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
61. ClinicalTrialsGOV 2023. *Clinical Efficacy and Safety of Adaptive Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML) Based on D14 MRD results-a Multicenter, Single-arm, Prospective Clinical Study*: *NCT05736978 / AVS*. Shanghai Tong Ren Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05736978, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
62. ClinicalTrialsGOV 2023. *Clinical Efficacy and Safety of Selinexol Combined With Azacitidine and Venetoclax (SAV Regimen) in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML)-a Multi-center, Single-arm, Prospective Clinical Study*: *NCT05736965 / SAV*. Shanghai Tong Ren Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05736965, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.

63. ClinicalTrialsGOV 2023. *Clinical Study of BCL-2 Inhibitor Venetoclax Combined With CAG in the Treatment of Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05918198 / RDL2022-13*. Peking University People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05918198, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
64. ClinicalTrialsGOV 2023. *Clinical Study Protocol of Maintenance Therapy With Venetoclax in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Complete Remission*: *NCT05909293 / 2022-SR-541*. The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05909293, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
65. ClinicalTrialsGOV 2023. *Comparing the Efficacy and Safety of Venetoclax Combined With Decitabine/Azacitidine and Aclarubicin Versus Venetoclax Combined With Decitabine/Azacitidine in Treatment-Naive Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05264883 / 2021-SR-278*. The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05264883, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
66. ClinicalTrialsGOV 2023. *Comparison of the Efficacy and Safety of Venetoclax in Combination With 3 Days Decitabine (DEC3-VEN) vs. Venetoclax in Combination With Azacitidine (VIALE-A) in the Treatment of Elderly Patients or Unfit, New-diagnosis Acute Myeloid Leukemia Patients*: *NCT06073730 / SHEN-PJ-KE-2023-223*. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06073730, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
67. ClinicalTrialsGOV 2023. *Efficacy and Safety of Ambulatory Low-dose Venetoclax and Azacitidne as First Line Therapy in Newly Diagnosed AML: a Pilot Study*: *NCT05048615 / HE21-00014*. Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05048615, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
68. ClinicalTrialsGOV 2023. *Phase II Trial of Venetoclax in Combination With Azacitidine and CAG as Induction Therapy in Patients With Refractory/Relapse Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05807347 / KM02*. Hematology department of the 920th hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05807347, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
69. ClinicalTrialsGOV 2023. *Real World Outcomes Using Novel Agents for Acute Myeloid Leukaemia in the United Kingdom*: *NCT05312112 / 305432 / 305432*. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05312112, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
70. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Azacitidine and HA Regimen in the Treatment of AML in the Elderly*: *NCT05949762 / SHEN-PJ-KE-2023-157*. ZePing Zhou (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05949762, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
71. ClinicalTrialsGOV 2023. *Salsalate + Venetoclax/Decitabine for Patients With Acute Myelogenous Leukemia or Advanced Myelodysplasia/Myeloproliferative Disease*: *NCT04146038 / 021905 / NCI-2019-07031 / Pro2019001209 / Pro2019001209 / P30CA072720*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04146038, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
72. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Venetoclax and Reduced-intensity Conditioning Regimen(RIC) for Allogeneic Stem Cell Transplantation(Allo-HSCT) in Elderly Patients With High-risk Myeloid Malignancies*: *NCT05583175 / SHSYXY-202202-VEN-RIC*. Xianmin Song M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583175, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
73. ClinicalTrialsGOV 2023. *The Efficacy and Safety of Venetoclax in Combination With Standard Induction and Consolidation Chemotherapy in Newly Diagnosed Young Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06162325 / AML-VEN PLUS*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT06162325, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
74. ClinicalTrialsGOV 2023. *The VICTORY Study: A Phase I Study of Venetoclax in Combination With Non-myeloablative Conditioning Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation*: *NCT05005299 / 2021.238*. Melbourne Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05005299, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
75. ClinicalTrialsGOV 2023. *Venetoclax + Azacytidine Followed by Modified BUCY Conditioning Regimen for High-risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) and High-risk or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Allo-HSCT)*: *NCT05823714 / VA+mBUCY-01*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05823714, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
76. ClinicalTrialsGOV 2023. *Venetoclax in Combination With Homoharringtonine and Cytarabine in Newly Diagnosed Subjects With Acute Myeloid Leukemia: a Phase 2/3, the Single-arm, Open-label, Monocentric Study*: *NCT05805098 / SZQ001*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05805098, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
77. ClinicalTrialsGOV 2023. *V-FAST: A Phase 1b Master Trial to Investigate CPX-351 Combined With Various Targeted Agents in Subjects With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04075747 / JZP025-101*. Jazz Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075747, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
78. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Center-Based Chart Review Study to Assess Treatment Outcomes of Venetoclax for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT06362031 / H18.Oncology.12-SR1812*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06362031, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
79. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multicenter Clinical Study of Molecular Subtyping Combined With MRD-driven Remission Induction Regimen in Children and Adolescents With AML: A Phase II Cohort Study (GMCAII)*: *NCT06221683 / GMCAII*. Children's Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06221683, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
80. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multi-center Prospective Single Arm Clinical Study of Prolonged Ultra Low-dose Decitabine Combined With Venetoclax (Bcl-2 Inhibitor) as First Line Treatment for Elderly Acute Myeloid Leukemia and High-risk Myelodysplastic Syndromes*: *NCT06046313 / IIT202300032C*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06046313, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
81. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multi-center Prospective Single Arm Clinical Study of Reduced Intensive 3 + 5 Idarubicin and Cytarabine Chemotherapy Plus Venetoclax as First-line Treatment for Adults With Acute Myeloid Leukaemia and High-risk Myelodysplastic Syndrome*: *NCT06050941 / 20230413IAVEN*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06050941, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
82. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multicentric, Prospective Study Addressing the Kinetics and Impact on Survival of Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Azacitidine and Venetoclax*: *NCT06090786 / AML2723*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06090786, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
83. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multisite Phase Ib Study of Pevonedistat, Azacitidine (or Decitabine), and Venetoclax (PAVE) for the Treatment of Patients With Acute Myelogenous Leukemia (AML)*: *NCT04172844 / PRO36496*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04172844, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.

84. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Study of PRT1419 Injection as Monotherapy or in Combination With Azacitidine or Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory Myeloid or B-cell Malignancies*: *NCT05107856 / PRT1419-03*. Prelude Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05107856, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
85. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1/2 Study of Evorpacept (ALX148) in Combination With Venetoclax and Azacitidine in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) (ASPEN-05)*: *NCT04755244 / AT148005*. ALX Oncology Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04755244, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
86. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1a/1b Dose-Escalation and Expansion Trial of TTI-622 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies, Including Lymphoma, Leukemia, and Multiple Myeloma*: *NCT03530683 / TTI-622-01 / C4971001*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03530683, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
87. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1b Dose Escalation Study of Lemzoparlimab in Combination With Venetoclax and/or Azacitidine in Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS)*: *NCT04912063 / M20-866 / 2021-000514-41*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04912063, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
88. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1B, Open-label, Global, Multicenter, Dose Determination Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of CC-486 (ONUREG®) in Combination Therapy in Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT04887857 / CC-486-AML-004 / 2020-004941-35*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04887857, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
89. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1b/2 Study of AK117 (Anti-CD47 Antibody) in Combination With Azactidine Plus Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06387420 / AK117-206*. Akeso (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06387420, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
90. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 2, Prospective, Multi-center Intervention Trial in Patients With Acute Myeloid Leukemia Secondary to Myeloproliferative Neoplasms Unfit for Intensive Chemotherapy Investigating a Treatment Combination Including Decitabine and Venetoclax*: *NCT04763928 / AML2420*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04763928, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
91. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase Ⅱ, Open Label, Single Arm, Single-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Azacitidine，Venetoclax，and Flumatinib in Newly Diagnosed Ph-positive Acute Leukemia and CML-AP/BP Patients*: *NCT05433532 / AZA+VEN+TKI*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05433532, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
92. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I Combination Study of CYC065 and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes*: *NCT04017546 / CYC065-03*. Cyclacel Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04017546, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
93. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/II , Multicenter, Open Label Clinical Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of the Combination of the Menin Inhibitor BN104 for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06746519 / BN104-105*. Chen Suning (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06746519, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
94. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/II Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Clinical Efficacy of ONO-7475 in Patients With*

Acute Leukemias or Myelodysplastic Syndromes: *NCT03176277 / ONO-7475-01*. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03176277, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.

95. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/II, Multicenter, Open-Label, Multi-Arm Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of Idasanutlin in Combination With Either Chemotherapy or Venetoclax in the Treatment of Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemias or Solid Tumors*: *NCT04029688 / GO40871 / 2018-004579-11*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04029688, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
96. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase Ib/II Study of Venetoclax in Combination With Quizartinib in FLT3-Mutated Acute Myelogenous Leukemia (AML)*: *NCT03735875 / 2018-0608 / NCI-2018-02396 / 2018-0608*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03735875, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
97. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase Ib/II, Open Label, Proof-of-concept Study of Sabatolimab and Magrolimab-based Therapy for Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome*: *NCT05367401 / CMBG453B12205 / 2021-003263-10*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05367401, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
98. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II Randomized Study to Assess the Efficacy on Outcome of Venetoclax Combined With Cytarabine Versus Idarubicin Combined With Cytarabine Administered as Post-remission Therapy to Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Remission*: *NCT04968015 / LAMSA2020*. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04968015, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
99. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II Study of the Safety and Efficacy of Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection, Cytarabine and Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory AML*: *NCT06434662 / CSPC-DED-AML-K13*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06434662, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
100. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II Trial of Venetoclax-Enhanced Reduced Intensity HLA-Mismatched Allogeneic Transplant for Ultra-High-Risk Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS)*: *NCT06337331 / NSH 1401*. Northside Hospital, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06337331, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
101. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Prospective, Multicenter, and Exploratory Study of Mitoxantrone Liposomes, Cytarabine and G-CSF Combined With Vineclavone in the Treatment ofRecurrent Adult AML and MDS-EB-2/Elder AML*: *NCT06329999 / CMG-sAML-001*. Ruijin Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06329999, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
102. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Prospective, Single-arm, Multi-center, Phase 2 Clinical Study of Mitoxantrone Hydrochloride Liposome in Combination With Cytarabine and Venetoclax Regimen in Newly Diagnosed Elderly AML*: *NCT06621199 / CSPC-DED-AML-K15*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06621199, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
103. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Single Arm Phase II Trial to Assess Cobicistat Boosted Venetoclax in Combination With Azacitidine (sc) in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukaemia (AML) Who Are Not Considered Candidates for Intensive Treatment Regimens*: *NCT06014489 / HO171*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06014489, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
104. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Single-arm, Pilot Study of Venetoclax in Combination with 5 Days Azacitidine in Treatment-naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are ≥18 Years of Age and Not Eligible*

for Standard Induction Therapy (VENAZA-5S PILOT TRIAL): *NCT05833438 / VENAZA-5S / 2022-501537-23-00*. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05833438, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.

105. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Single-Center Prospective Cohort Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intensifying Treatment with Venetoclax in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (non-APL) and Exhibiting Lower Early Peripheral Blast Clearance Rate After Standard Intensive Induction Chemotherapy*: *NCT06643962 / TF-IIT-2024-01*. Affiliated Hospital of Nantong University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06643962, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
106. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Single-center, Single-arm, Prospective Clinical Study on the Efficacy and Safety of Venetoclax and Azacitidine Combined With HAAG in the Induction Treatment of Intermediate and High-risk Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06394011 / VA+HAAG*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06394011, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
107. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Study of VA Combined With PD-1 Inhibitor in the Treatment of Relapsed and Refractory AML and High-risk MDS*: *NCT06536959 / VA-PD1-MN*. Beijing 302 Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06536959, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
108. ClinicalTrialsGOV 2024. *An Exploratory Phase 1b Open-label Multi-arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of CC-90009 in Combination With Anti-Leukemia Agents in Subjects With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04336982 / CC-90009-AML-002 / U1111-1247-5619 / 2019-001681-15*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04336982, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
109. ClinicalTrialsGOV 2024. *An International Phase Ib Multicentre Study to Characterize the Safety and Tolerability of Intravenously Administered S64315, a Selective Mcl-1 Inhibitor, in Combination With Orally Administered Venetoclax, a Selective Bcl-2 Inhibitor in Patients With Acute Myeloid Leukaemia (AML)*: *NCT03672695 / CL1-64315-002 / 2018-001809-88*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03672695, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
110. ClinicalTrialsGOV 2024. *An Investigator-Sponsored Phase Ib Trial of Venetoclax and SINE: Selective Inhibition of Nuclear Export in Patients with High Risk Hematologic Malignancies*: *NCT03955783 / VICC HEM 1755 / NCI-2019-02953*. Sanjay Mohan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03955783, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
111. ClinicalTrialsGOV 2024. *CHG Regimen Combined With Venetoclax and Azacytidine in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06470841 / WATCH2023*. Navy General Hospital B. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06470841, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
112. ClinicalTrialsGOV 2024. *Clinical Study Protocol for the Treatment of Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia With KMT2A Gene Abnormalities Using VHEA（Venetoclax With Homoharringtonine，Etoposide，Cytarabine）*: *NCT06328179 / KY-2023-058-01*. Huai'an First People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06328179, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
113. ClinicalTrialsGOV 2024. *Clinical Study Protocol of Idarubicin, Cytarabine, and Venetoclax -Induced Remission Followed by Consolidation Therapy With Medium-dose Cytarabine Combined With Venetoclax in Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06232694 / 2023-SR-508*. The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06232694, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
114. ClinicalTrialsGOV 2024. *Clinical Trial Protocol for the Combined Use of Azacitidine, Venetoclax, and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia*

(AML) (Phase IIb, Single-arm, Prospective, Single-center Study): *NCT06536010 / HEYLL202403*. Yang Xiaotian (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06536010, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.

115. ClinicalTrialsGOV 2024. *Comparing the Efficacy and Safety of Venetoclax Combined With Decitabine Versus Conventional "7+3" Induction Chemotherapy of Acute Myeloid Leukemia in Young Adults*: *NCT05177731 / SZ-AML02*. Chen Suning (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05177731, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
116. ClinicalTrialsGOV 2024. *Dose Optimization and Personalized Medication Software Research of BCL-2 Inhibitor Based on Machine Learning Combined With Genomics in Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06295029 / CPA-Z05-ZC-2023-002*. The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06295029, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
117. ClinicalTrialsGOV 2024. *Efficacy of Venetoclax Combined with Intensive Chemotherapy in Different Subgroups of Acute Myeloid Leukemia : a Multi-center, Single-arm Clinical Trial*: *NCT06635681 / IIT2024074*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06635681, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
118. ClinicalTrialsGOV 2024. *Eradicating Measurable Residual Disease in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Prior to StEm Cell Transplantation (ERASE): A MyeloMATCH Treatment Trial*: *NCT05628623 / MM2YA-EA01*. Eastern Cooperative Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05628623, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
119. ClinicalTrialsGOV 2024. *Measurable Residual Disease Response-adapted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adverse-risk Acute Myeloid Leukemia: an Open-label, Randomized, Controlled Trial TROPHY-AML01*）: *NCT06301425 / TROPHY-AML01*. Peking University People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06301425, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
120. ClinicalTrialsGOV 2024. *Molecular Subtype Combined with Early Minimal Residual Disease to Optimize the Treatment of Young Treatment-naive Acute Myeloid Leukemia: a Multicenter, Phase II Study*: *NCT06652685 / IA+X 2024*. Ruijin Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06652685, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
121. ClinicalTrialsGOV 2024. *Multi-peptide Vaccination Adjuvanted With the TLR1/2 Ligand XS15 in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Who Have Achieved Complete Remission With First Line Therapy*: *NCT06252584 / AML-VAC-XS15-01*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06252584, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
122. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase I/II Study of SY-1425 (Tamibarotene) in Combination With Azacitidine and Venetoclax for Patients With Chronic Myelomonocytic Leukemia*: *NCT06085638 / 2023-0110 / NCI-2023-08582*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06085638, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
123. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase Ib/II Study of IDH2 Inhibitor Enasidenib in Combination With BCL2 Inhibitor Venetoclax in Patients With IDH2-Mutated Myeloid Malignancies (ENAVEN-AML)*: *NCT04092179 / 19-5939 / ENAVEN-AML*. University Health Network T. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04092179, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
124. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase II Study of Venetoclax With Alternative Hypomethylating Agent for Patients With Acute Myeloid Leukemia With Prior Hypomethylating Agent Failure: A University of California Hematologic Malignancies Consortium Protocol*: *NCT04905810 / UCDCC#293 / NCI-2021-04009 / UCDCC#293 / P30CA093373*. Brian Jonas (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT04905810, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
125. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase II/III Randomized Study to Improve Overall Survival in 18 to 60 Year-old Patients, Comparing Daunorubicin Versus High Dose Idarubicin Induction Regimens, High Dose Versus Intermediate Dose Cytarabine Consolidation Regimens, and Standard Versus Mycophenolate Mofetil Prophylaxis of Graft Versus Host Disease in Allografted Patients in First CR : a Backbone InterGroup-1 Trial*: *NCT02416388 / PHRC-2010-03*. University Hospital A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02416388, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
126. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase-I/II Trial for Relapsed or Refractory AML Patients Combining Cytarabine and Mitoxantrone With Venetoclax (RELAX)*: *NCT04330820 / TUD-RELAX1-070*. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04330820, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
127. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase-I/II Trial to Assess the Safety and Efficacy of Venetoclax in Addition to Sequential Conditioning With Fludarabine / Amsacrine / Ara-C (FLAMSA) + Treosulfan for Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation in Patients With MDS, CMML or sAML (FLAMSAClax*: *NCT05807932 / FLAMSAClax*. Heinrich-Heine University D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05807932, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
128. ClinicalTrialsGOV 2024. *Prospective Multi-Center Observational Study to Assess Effectiveness of Venclexta (Venetoclax) in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Ineligible for Standard Induction Therapy in Routine Clinical Practice in Russian Federation (INNOVATE)*: *NCT04253314 / P20-147*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04253314, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
129. ClinicalTrialsGOV 2024. *Real World Use of Azacitidine and Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia in Frontline and Relapse/Refractory Settings: a Multicentric Study From French AURAML Group*: *NCT06429670 / 69HCL24_0521*. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06429670, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
130. ClinicalTrialsGOV 2024. *Reduced Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Comparison to Consolidation Therapy Based Venetoclax for Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia After First CR*: *NCT06571825 / TROPHY-AML03*. He Huang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06571825, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
131. ClinicalTrialsGOV 2024. *Results From a Nationwide Cohort Temporary Utilization Authorization (ATU) of First-line Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Ineligible for Intensive Chemotherapy (IC),Treated in France With Venetoclax Azacitidine*: *NCT06263387 / FILObsLAM_VENAZA*. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06263387, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
132. ClinicalTrialsGOV 2024. *Safety and Efficacy of QHRD107 Capsule Combined With Venclexta and Azacitidine in the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: a Single-arm, Open, Multicenter Phase IIa Study*: *NCT06532058 / QH-RD107-02-01*. Changzhou Qianhong Bio-pharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532058, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
133. ClinicalTrialsGOV 2024. *Safety and Efficacy of Venetoclax Combination With Decitabine(DEC3-VEN) in the Treatment of AML in the Adult*: *NCT06285136 / SHEN-PJ-KE-2024-15*. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06285136, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
134. ClinicalTrialsGOV 2024. *Safety and Efficacy of Venetoclax, Cytarabine and Metformin (VenCM) for Relapsed-Refractory and Induction-Ineligible Acute Myeloid Leukemia: Multicenter, Phase 2, Clinical Trial*: *NCT06537843 / VenCM-001*. Hospital Municipal São José (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT06537843, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
135. ClinicalTrialsGOV 2024. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME*: *NCT03878524 / STUDY00015588 / NCI-2020-02743 / STUDY00015588*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03878524, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
136. ClinicalTrialsGOV 2024. *Single Arm,open Label,phase I Clinical Study of Venetoclax Combined with CACAG Regimen in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05659992 / S2022-240*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05659992, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
137. ClinicalTrialsGOV 2024. *Study Investigating Safety, Tolerability and Effectiveness of Venetoclax Add in Combination With Fludarabine, Cyratabine and Idarubicine in Induction of New Onset Non-M3 Acute Myelid Leukemia*: *NCT03455504 / AML1718 / 2018-000392-33*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03455504, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
138. ClinicalTrialsGOV 2024. *Study of the Efficacy and Safety of Venetoclax Plus Azacytidine Versus Daunorubicin Plus Cytarabine in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients With Adverse Risk Features*: *NCT05939180 / Victor AML-1*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05939180, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
139. ClinicalTrialsGOV 2024. *Study on the Efficacy and Safety of VMAC Combined With Donor Lymphocyte Infusion (DLI) in the Treatment of Patients With Relapse of Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*: *NCT06447090 / IIT2024002*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06447090, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
140. ClinicalTrialsGOV 2024. *Two-stage, Two-arm, Open-Label Phase II Study of Venetoclax in Combination With Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia Patients Selected Using Ex Vivo Drug Sensitivity Screening*: *NCT04267081 / FLG-V001*. Helsinki University Central Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04267081, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
141. ClinicalTrialsGOV 2024. *Venetoclax Combined With Azacytidine as Maintenance Therapy Post Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06598384 / VAMHCT01*. Navy General Hospital B. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06598384, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
142. ClinicalTrialsGOV 2024. *Venetoclax for Prevention of Differentiation Syndrom (DS) in Acute Promyelocytic Leukemia (APL) Patients : An Open-lable, Single-arm, Multicenter, Phase Ⅱ Clinical Trail*: *NCT06544109 / SZQ002*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06544109, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
143. ClinicalTrialsGOV 2024. *Venetoclax Plus Azacitidine Versus Standard Intensive Chemotherapy for Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) and NPM1 Mutations Eligible for Intensive Treatment*: *NCT05904106 / TUD-VINC01-080*. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05904106, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
144. ClinicalTrialsGOV 2024. *Venetoclax-Navitoclax With Cladribine-based Salvage Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06007911 / PRO00050186*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06007911, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

145. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Clinical Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection Combined With Chemotherapy in Previously Untreated de Novo Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05941585 / IIT2023004*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05941585, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
146. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Master Protocol for Biomarker-Based Treatment of AML (The Beat AML Trial)*: *NCT03013998 / BAML-16-001*. Beat AML L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03013998, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
147. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Modular, Multipart, Multi-arm, Open-label, Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Tolerability of EP0042 Alone and in Combination With Anti-cancer Treatments in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT04581512 / EP0042-101*. Ellipses Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04581512, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
148. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter, Open-Label, Dose-Finding Clinical Trial to Assess the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Efficacy of RVU120 in Combination With Venetoclax in Participants With Acute Myeloid Leukemia Who Failed Prior Therapy With Ventoclax and a Hypomethylating Agent*: *NCT06191263 / RIVER-81*. Ryvu Therapeutics SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06191263, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
149. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter, Open-label, Prospective, Randomized Controlled Study to Optimize the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia Based on Early Peripheral Blood Minimal Residual Disease*: *NCT07023588 / 2025-HS-002*. Yehui Tan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07023588, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
150. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of CLAG(Cladribine, Cytarabine and G-CSF) Combined With Venetoclax and CLAG in the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06763666 / NFEC-2024-639*. Nanfang Hospital, Southern Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06763666, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
151. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter, Prospective, Single-arm Clinical Study of Chiglitazar Sodium Combined With Venetoclax and Azacitidine (CVA) for the Treatment of Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia (R/R AML)*: *NCT06737523 / XMDYYYXYK-15*. The First Affiliated Hospital of Xiamen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06737523, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
152. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multi-center, Prospective, Single-arm Study of Venetoclax Combining Chidamide and Azacitidine (VCA) in the Treatment of Refractory/Relapsed Acute Myelogenous Leukemia (R/R AML)*: *NCT05305859 / FXMH-AML-001 / ChiCTR2200056657*. The First Affiliated Hospital of Xiamen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05305859, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
153. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Chidamide Combined With Venetoclax and Azacitidine in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Are Not Suitable for Intensive Chemotherapy*: *NCT06386302 / IIT2023074*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06386302, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
154. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Venetoclax, Azacytidine Combined With Chidamide for the Treatment of Newly Diagnosed Acute Monocytic Leukemia Patients That Are Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT05566054 / SZAMLM5*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05566054, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.

155. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter, Single-arm I/II Clinical Study of Olverembatinib Combined With Venetoclax and Azacitidine in in Blast Phase Ph Chromosome- Chronic Myeloid Leukemia*: *NCT06757855 / IIT2024090*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06757855, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
156. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter, Single-arm Study of the Efficacy and Safety of Selinexor Combined With Venetoclax as Maintenance Therapy After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome*: *NCT06765928 / RJBMT-010*. Ruijin Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06765928, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
157. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multi-center, Single-arm Trial of the Efficacy of a Triple Regimen Including Gilteritinib, Venetoclax, and Azacitidine in Newly Diagnosed Fit AML Patients With FLT3 Mutation*: *NCT06561880 / IIT2024055*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561880, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
158. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1 Open-Label, Dose Escalation Study of Pitavastatin in Combination With Venetoclax in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04512105 / 20205930 / CDMRP-CA190644 / UCI 18-128*. University of California I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04512105, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
159. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1 Open-label, Multi-center Study of the Safety, Pharmacokinetics (PK), and Anti-tumor Activity of LYT- 200 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML), or With Relapsed/Refractory, High-risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)*: *NCT05829226 / LYT-200-2022-02*. PureTech (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05829226, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
160. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1 Study of Adding Venetoclax to a Reduced Intensity Conditioning Regimen and to Maintenance in Combination With a Hypomethylating Agent After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With High Risk AML, MDS, and MDS/MPN Overlap Syndromes*: *NCT03613532 / 18-283*. Jacqueline Garcia M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03613532, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
161. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1 Study of AMG 176 as Monotherapy and in Combination With Azacitidine in Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia*: *NCT05209152 / 20200392*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05209152, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
162. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1 Study of Oral LY3410738 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies With IDH1 or IDH2 Mutations*: *NCT04603001 / 18076 / 2020-002830-33 / I9Y-OX-JDHB / LOXO-IDH-20001*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04603001, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
163. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1 Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine (VEN/AZA) Followed by Donor Lymphocyte Infusion (DLI) for Patients With Very High-Risk Acute Myeloid Leukemia (AML) Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (HCT)*: *NCT06158100 / 20230190*. Antonio M Jimenez Jimenez (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06158100, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
164. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1, FIH, Dose Escalation Study of JNJ-74856665 (Dihydroorotate Dehydrogenase [DHODH] Inhibitor) Alone or in Combination in Participants With AML or MDS*: *NCT04609826 / CR108874 / 74856665AML1001 / 2020-002375-35 / 2024-513918-35-00*. Janssen Research and Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04609826, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.

165. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Intravenously Administered IO-202 and IO-202 + Azacitidine ± Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients With Monocytic Differentiation and in Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) Patients*: *NCT04372433 / IO-202-CL-001*. Immune-Onc Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04372433, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
166. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1, Open-label, Dose Finding Study of CC-95251 Alone and in Combination With Antineoplastic Agents in Subjects With Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes*: *NCT05168202 / CA059-001 / 2021-002799-38*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05168202, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
167. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1/1b Open-Label, Dose Escalation, First-in- Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-leukemic Activity of the Orally Available CDC-Like Kinase (CLK) Inhibitor, BH-30236, in Adults With Relapsed or Refractory Acute Myelogenous Leukemia (R/R AML) or Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (HR-MDS)*: *NCT06501196 / BH-30236-01*. BlossomHill Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06501196, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
168. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1/2 Open Label, Multicenter, Dose Escalation and Expansion Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HM43239 in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT03850574 / HM-FLTI-101 / 2023-503244-14-00 / 2022-002826-29*. Aptose Biosciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03850574, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
169. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1/2 Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Daily Intravenous AB8939 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05211570 / AB18001 / 2020-005122-28*. AB Science (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05211570, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
170. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1/2a, First-in-human, Open-label, Multicenter, Dose Escalation Study of MP0533 in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS)*: *NCT05673057 / MP0533-CP101 / 2023-505259-39-00 / 2022-002432-31*. Molecular Partners AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05673057, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
171. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1/Phase 2, Randomized, Open-label, Multi Cohort, Multi Center, Study Assessing the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of SAR443579 a Natural Killer Cell Engager (NKCE) Targeting CD123, Administered With Different Agents in Participants With CD123 Expressing Hematological Malignancies*: *NCT06508489 / TCD17796 / U1111-1280-6173 / 2023-509438-20*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508489, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
172. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1a/b Trial of CG-806 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes*: *NCT04477291 / APTO-CG-806-03*. Aptose Biosciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04477291, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
173. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1b Dose Escalation Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Combination With Azacitidine in Subjects With Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS)*: *NCT02942290 / M15-531 / 2016-001657-41 / 2023-507154-32-00*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02942290, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
174. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1B Investigator Initiated Study of Safety and Tolerability of Dexamethasone (D) in Combination With Venetoclax-based Low-Intensity Therapy (LIT) in Treatment-Naïve Acute Myeloid Leukemia (AML): DLIT-AML*: *NCT07014462 / STUDY00003614/UVMC2503*. University of Vermont (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07014462, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
175. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1b Study of the Multi-Kinase Inhibitor Regorafenib in Combination With the BCL-2 Inhibitor Venetoclax Plus Azacitidine in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06454409 / 23713 / NCI-2024-04611 / 23713 / P30CA033572*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06454409, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
176. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1b/2 Open-Label Study of APVO436 in Combination With Venetoclax and Azacitidine in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT06634394 / APVO436-5201*. Aptevo Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06634394, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
177. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1b/2 Study of IMGN632 as Monotherapy or Combination With Venetoclax and/or Azacitidine for Participants With CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04086264 / IMGN632-0802 / 2024-514197-50-00*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04086264, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
178. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2 Randomized Study Comparing Venetoclax and Azacitidine to Induction Chemotherapy for Newly Diagnosed Fit Adults With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04801797 / 21-113*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04801797, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
179. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2 Study of Oral Arsenic Trioxide (Arsenol ®)-Based Low-intensity Treatment for Previously Untreated or Relapsed/Refractory TP53-mutated Myeloid Malignancies*: *NCT06778187 / ATO-IIS001*. The University of Hong Kong (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06778187, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
180. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2/3 Prospective, Randomized, Controlled, Parallel Group Study of Intensive Therapy Combined With Venetoclax for Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05356169 / IIT2021055*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05356169, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
181. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Magrolimab Versus Placebo in Combination With Venetoclax and Azacitidine in Newly Diagnosed, Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT05079230 / GS-US-590-6154 / 2021-003434-36 / MOH_2022-08-15_011983*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05079230, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
182. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Magrolimab in Combination With Azacitidine Versus Physician's Choice of Venetoclax in Combination With Azacitidine or Intensive Chemotherapy in Previously Untreated Patients With TP53 Mutant Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04778397 / GS-US-546-5857 / 2020-003949-11 / jRCT2071220076*. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04778397, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
183. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 4 Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine in Newly Diagnosed Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy in China*: *NCT05144243 / M21-569*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05144243, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
184. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I Study Investigating the Combination of the Menin Inhibitor Ziftomenib With Venetoclax and Gemtuzumab in Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06448013 / 2023-0911 / NCI-2024-04821*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT06448013, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
185. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I Study Investigating the Safety & Efficacy of Danvatirsen as Monotherapy Followed by Combination With Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory MDS & AML*: *NCT05986240 / 2022-14320 / R01FD007836-01*. Montefiore Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05986240, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
186. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Universal Donor CD33 CAR Natural Killer Cells for Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07026942 / CD33 CAR NK*. Nationwide Children's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07026942, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
187. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II Study of the Combination of Venetoclax, Ponatinib and Corticosteroids in Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoid Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia*: *NCT03576547 / 2017-0313 / NCI-2018-01100 / 2017-0313*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03576547, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
188. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II Study to Evaluate the Safety Clinical and Biological Activity of a Humanized Monoclonal Antibody Targeting Netrin-1 (NP137) in Combination With Standard AZACITIDINE+ VENETOCLAX in Patients With Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06150040 / ET23-026 / EU number*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06150040, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
189. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase Ib Investigation of the LSD1 Inhibitor Iadademstat (ORY-1001) in Combination With Azacitidine and Venetoclax in Newly Diagnosed AML*: *NCT06357182 / STUDY00026136 / NCI-2024-01262 / STUDY00026136*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06357182, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
190. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase Ib, Multi-arm, Open-label, Study of HDM201 in Combination With MBG453 or Venetoclax in Adult Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)*: *NCT03940352 / CHDM201H12101C / 2018-004001-62*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03940352, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
191. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase Ib, Multicenter Study of VOB560 in Combination With MIK665 in Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia, or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *NCT04702425 / CVOB560A12101 / 2020-004691-18*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04702425, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
192. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase Ib/II Open Label Dose Confirmation, Proof of Concept Study of Siremadlin in Combination With Venetoclax Plus Azacitidine in Unfit Adult AML Participants Who Responded Sub-optimally to First-line Venetoclax Plus Azacitidine Treatment and in Participants With Newly Diagnosed Unfit AML Presenting With High-risk Clinical Features*: *NCT05155709 / CHDM201I12201 / 2021-001165-21*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05155709, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
193. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase Ib/II Study Evaluating Navitoclax After Failure of Hypomethylating Agent and Venetoclax for Treatment of Relapsed or Refractory High-Risk Myelodysplastic Syndrome*: *NCT05564650 / 22P.205 / JT 17450*. Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564650, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
194. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase II Single Arm Study of Cladribine, Cytarabine, Etoposide and Venetoclax Sequential With Reduced Dose Conditioning of Fludarabine, Busulfan and Melphalan or Total Marrow*

Radiation for Refractory Acute Myeloid Leukemia: *NCT05870995 / R/R-AML-2022*. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05870995, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.

195. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase II Study of Azacitidine, Venetoclax and Trametinib for Patients With Acute Myeloid Leukemia or Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome*: *NCT04487106 / 2020-0506 / NCI-2020-05350 / 2020-0506*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04487106, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
196. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase II Study of the Combination of Decitabine, Venetoclax, and Ponatinib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Myeloid Leukemia or Myeloid Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia*: *NCT04188405 / 2019-0610 / NCI-2019-07594 / 2019-0610*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04188405, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
197. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase IIa, Open-label, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of BP1001 (a Liposomal Grb2 Antisense Oligonucleotide) in Combination With Venetoclax Plus Decitabine in Patients With AML Who Are Ineligible for Intensive Induction Therapy*: *NCT02781883 / BP1001-201-AML*. Bio-Path Holdings, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02781883, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
198. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Pilot Study of Nivolumab in Combination With Decitabine and Venetoclax in TP53-Mutated Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04277442 / NCI-2020-01125 / NCI-2020-01125 / OSU 19305 / 10317 / 10317 / UM1CA186712*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04277442, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
199. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Pilot Study of Reduced Venetoclax Exposure in Patients With Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission*: *NCT07163793 / 24-0579*. Northwell Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07163793, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
200. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Post-marketing Observational Study for Venetoclax in Patients Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia in Japan*: *NCT04813263 / P20-408*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04813263, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
201. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Prospective Non-interventional Study Documenting the Management and Outcomes of Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT04777916 / ALFA PPP Study*. Acute Leukemia French Association (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777916, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
202. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Prospective Non-Interventional Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax as a First-Line Treatment in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Who Are Ineligible to Intensive Chemotherapy in Routine Clinical Practice in Greece*: *NCT05317494 / P22-535*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05317494, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
203. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Prospective Study on the Efficacy and Safety of Venetoclax, Azacitidine, and Homoharringtonine (VAH) Combination as a Bridging Regimen to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07091006 / RJ-BMT-013*. Ruijin Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07091006, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
204. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Prospective, Multicenter Umbrella Study Based on Molecular Genetics to Guide the Efficacy and Safety of Maintenance Therapy After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome*: *NCT06972641 / 20250404*. Ruijin Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06972641, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

205. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Prospective, Multi-center, Phase 2 Study of Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Injection Combined With Standard-dose Cytarabine and Venetoclax in the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06621212 / CSPC-DED-AML-K16*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06621212, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
206. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study Comparing Venetoclax-Enhanced BUCY With Standard BUCY Conditioning in High-Risk AML and MDS Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*: *NCT07183878 / Ven-BUCY*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07183878, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
207. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Prospective, Single Arm, Multicenter Clinical Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax Combined With Azacytidine or DA Regimen in Prevention the Relapse of Consecutive MRD Positive AML Patients*: *NCT05361057 / IIT2022006*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05361057, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
208. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Prospective, Two-arm, Multi-center Clinical Study of the Efficacy and Safety of Tretinoin Capsules Combined With Azacitidine and Venetoclax in Treatment Naïve Participants With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06841952 / SOOCHOW-HY-2024-12-10*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06841952, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
209. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized Phase ll Study Evaluating the Efficacy and Safety of Combination Therapy of Daunorubicin, Cytarabine Liposomes and Venetoclax Versus Combination Therapy of Azacitidine and Venetoclax in Newly Diagnosed AML Patients Not Eligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT06770257 / IIT2024082*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06770257, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
210. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax Co-Administered With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Treatment Naïve Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT03069352 / M16-043 / 2016-003900-30 / 2024-513630-37-00*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03069352, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
211. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Maintenance Azacitidine and Venetoclax Versus an Allogeneic Stem Cell Transplant in Older Patients (65 Years and Older) With Acute Myeloid Leukemia Who Achieve an MRD Negative Complete Remission After Induction With Azacitidine and Venetoclax*: *NCT06903702 / 25-063*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903702, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
212. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized, Open Label Phase 3 Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination With Azacitidine After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML) (VIALE-T)*: *NCT04161885 / M19-063 / 2023-507222-17-00*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04161885, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
213. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Galinpepimut-S (GPS) Maintenance Monotherapy Compared to Investigator's Choice of Best Available Therapy in Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Have Achieved Complete Remission After Second-Line Salvage Therapy*: *NCT04229979 / SLSG18-301*. Sellas Life Sciences Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04229979, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
214. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized, Open-label, Controlled, Phase 2 Study of Pevonedistat, Venetoclax, and Azacitidine Versus Venetoclax Plus Azacitidine in Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid*

Leukemia Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy: *NCT04266795 / Pevonedistat-2002 / 2019-003117-33 / U1111-1239-7581*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04266795, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.

215. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized, Open-labelled, Multicenter Trial Evaluating Efficacy and Safety of A Reduced Venetoclax Exposure To Seven Days Versus Standard Continuous Venetoclax Exposure Combined With Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Induction*: *NCT07082452 / 2025-521634-29-00 / 2025-521634-29-00 / 2025/4132*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07082452, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
216. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination With Venetoclax in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04657081 / ASTX727-07*. Taiho Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04657081, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
217. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Single-center, Single-arm, Prospective Clinical Study of Intermediate-dose Cytarabine in Combination With Venetoclax for Consolidation Therapy of Middle- and High-risk Acute Myeloid Leukemia in The Elderly*: *NCT06990321 / 2024-HS-084*. Yehui Tan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06990321, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
218. ClinicalTrialsGOV 2025. *Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Versus Best Available Standard of Care Therapy in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: a Randomized Phase 3 Trial*: *NCT04822766 / APHP200134 / 2020-A01456-33*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04822766, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
219. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Exploratory Clinical Study of Selinexor Combined With Venetoclax and Azactidine in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia Patients Who Are Not Eligible for Intense Chemotherapy Regimen at Initial Treatment*: *NCT06449482 / IIT2022053*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06449482, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
220. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Exploratory Clinical Study of the Safety and Efficacy of Avapritinib Combined With Azacitidine and Venetoclax in the Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*: *NCT06783790 / IIT2024097*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06783790, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
221. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Open-Label Phase 1/2 Multi-Arm Study of DS-1594b as a Single-Agent and in Combination With Azacitidine and Venetoclax or Mini-HCVD for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*: *NCT04752163 / 2020-0946 / NCI-2021-00603 / 2020-0946*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04752163, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
222. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Open-label Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCS1477 as Monotherapy and in Combination in Patients With Advanced Haematological Malignancies*: *NCT04068597 / CCS1477-02*. CellCentric Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04068597, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
223. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Open-label Phase Ib Study of DSP107 for Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS)*: *NCT04937166 / DSP107_002*. Kahr Medical (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04937166, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.

224. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Open-Label Phase IB/II Study of Magrolimab in Combination With Azacitidine and Venetoclax for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT04435691 / 2020-0027 / NCI-2020-04163 / 2020-0027*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435691, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
225. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Open-Label Phase II Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With 5-Azacytidine (Vidaza) or Nivolumab With Ipilimumab in Combination With 5-Azacytidine for the Treatment of Patients With Refractory/ Relapsed Acute Myeloid Leukemia and Newly Diagnosed Older AML (> 65 Years) Patients*: *NCT02397720 / 2014-0861 / NCI-2015-00593 / 2014-0861*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02397720, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
226. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Open-label, Multicenter, Phase 1a/1b Study of Aplitibart (IGM-8444) As a Single Agent and in Combination in Participants with Relapsed, Refractory, or Newly Diagnosed Cancers*: *NCT04553692 / IGM-8444-001*. IGM Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04553692, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
227. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Open-label, Multicenter, Phase 1b Study of OV-1001 (Cusatuzumab; Anti-CD70 Monoclonal Antibody) in Combination With Background Therapy for the Treatment of Subjects With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04150887 / ELEV20235 / 2019-002808-41 / ELEV20235 / 74494550AML1003*. OncoVerity, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04150887, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
228. ClinicalTrialsGOV 2025. *Avapritinib Combined With Standard Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed KIT Mutation Acute Myeloid Leukemia With t(8;21)(q22;q22.1); Inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22): a Prospective, Multi-center, Single-arm, Two-cohorts Study*: *NCT07028073 / SZ-AML03*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07028073, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
229. ClinicalTrialsGOV 2025. *Capturing Canadian Real-World Data for AML Chemotherapy Ineligible Patients on Venetoclax (LIVEN)*: *NCT05424562 / P23-363*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05424562, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
230. ClinicalTrialsGOV 2025. *Clinical Evaluation of ASTX727 in Combination With Venetoclax All-Oral Therapy vs Standard of Care Cytarabine and Anthracycline Induction Chemotherapy for Younger FLT3WT Patients With ELN High- Risk Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04817241 / NCI-2021-02246 / NCI-2021-02246 / VICCNCIHEM10417 / 10417 / 10417 / UM1CA186689*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817241, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
231. ClinicalTrialsGOV 2025. *Clinical Study of Selinexor-Based Chemotherapy With Minimal or No Cytotoxic Agents in Treatment-Naïve AML Patients Unsuitable for Intensive Therapy: Focusing on Rapid Reduction of Blast Cells*: *NCT07236931 / DHZ1962-B*. Donghua Zhang (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07236931, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
232. ClinicalTrialsGOV 2025. *Combinazione HMA e Venetoclax Con Posaconazolo in Pazienti Affetti da Leucemia Acuta Mieloide: Studio Delle Concentrazioni Plasmatiche*: *NCT07254611 / Prj_Venetoclax*. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07254611, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
233. ClinicalTrialsGOV 2025. *Comparison of VA (Venetoclax, Azacitidine), VACl (VA, Cladribine), VACh (VA, Chidamide), and Alternating VACl/VACh in Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia Patients Ineligible for Intensive Therapy or Declining: A Prospective, Multi-center, Randomized, Controlled Phase II Study*: *NCT06532552 / SZAML06*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532552, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.

234. ClinicalTrialsGOV 2025. *Correlation of Venetoclax Plasma Concentrations With Toxicity of Hypometilating Agents and Venetoclax Combination for Acute Myeloid Leukemia Patients in Remission*: *NCT07254312 / VEN-AML*. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07254312, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A1.
235. ClinicalTrialsGOV 2025. *COSMOS-Avatar: Evaluation of Combined Sensitising and Hypomethylating Therapy Outcomes in AML PDX*: *NCT06782971 / 24-M-003*. Clinical Hub for Interventional Research (CHOIR) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06782971, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A2.
236. ClinicalTrialsGOV 2025. *Daunorubicin Plus Cytarabine 3+5 Regimen Combined With Venetoclax in de Novo Patients With Acute Myeloid Leukemia: a Single Center, Open-label, Controlled Study*: *NCT06697327 / PJ 2023-09-19*. Anhui Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06697327, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A2.
237. ClinicalTrialsGOV 2025. *Effectiveness and Safety of Venetoclax in Combination With Azacitidine in Patients With Acute Myeloid Leukemia in Real Life Clinical Practice*: *NCT05587049 / P23-469*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05587049, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A5.
238. ClinicalTrialsGOV 2025. *Efficacy and Safety of Venetoclax Plus Decitabine in Elderly/Unfit Patients With Newly Diagnosed AML: A Multicenter Single-Arm Study*: *NCT07117422 / 2025-R010-F1*. The Second Hospital of Hebei Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07117422, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A5.
239. ClinicalTrialsGOV 2025. *Evaluating the Efficacy of Venetoclax Combined With Azacitidine Induction Therapy of Early T-cell Precursor-like Acute Lymphoblastic Leukemia and T-ALL With Myeloid Mutations*: *NCT07012447 / SZ-ETP01*. yuejun Liu (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07012447, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A1.
240. ClinicalTrialsGOV 2025. *HAV Versus DAV/IAV Induction Regimen in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia Suitable for Intensive Chemotherapy: a Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial*: *NCT06744556 / IIT2024095*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06744556, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A1.
241. ClinicalTrialsGOV 2025. *Integrated Treatment Protocol for Induction/Consolidation Chemotherapy and Transplantation in Adult Acute Myeloid Leukemia Multicenter Study on the Efficacy of an Integrated Treatment Approach*: *NCT07108530 / ShanxiBethuneH2*. Shanxi Bethune Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07108530, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A1.
242. ClinicalTrialsGOV 2025. *Ivosidenib and Azacitidine With or Without Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed IDH1-Mutated AML or MDS/AML Considered Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT07075016 / HO173 / 2024-512753-24*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07075016, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A2.
243. ClinicalTrialsGOV 2025. *Ivosidenib Combined With Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Newly Diagnosed IDH1 Mutation Acute Myeloid Leukemia: a Prospective, Single-arm, Two-cohorts, Study*: *NCT07007949 / IVO01*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07007949, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A2.
244. ClinicalTrialsGOV 2025. *Maintenance Venetoclax Based Therapy Post Complete Remission in AML Fit Patients*: *NCT07244367 / Soh-Med-25-9---3MD*. Sohag University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07244367, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A1.
245. ClinicalTrialsGOV 2025. *MRD-positive AML: a Prospective, Single-arm, Multicenter Platform Clinical Study*: *NCT07131059 / IIT2024032*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07131059, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
246. ClinicalTrialsGOV 2025. *Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 2 Study of Venetoclax and Azacitidine Plus Cusatuzumab Versus Venetoclax and Azacitidine Alone in Newly Diagnosed AML Patients Who Are Not Candidates for Intensive Therapy*: *NCT06384261 / OV-AML-1231*. OncoVerity, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06384261, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
247. ClinicalTrialsGOV 2025. *Multicenter, Platform-type Clinical Study of Refractory/Recurrent Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06265545 / IIT2024001*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06265545, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
248. ClinicalTrialsGOV 2025. *Optimizing Induction Chemotherapy Regimens for Newly Diagnosed Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients Who Are Eligible for Intense Chemotherapy: A Multicenter, Randomized, Controlled Phase II Clinical Trial*: *NCT06066242 / IIT2023059*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06066242, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
249. ClinicalTrialsGOV 2025. *Pegcrisantaspase in Combination With Venetoclax for Treatment of Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04666649 / 2087GCCC ; HP-00093729*. University of Maryland B. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666649, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
250. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 1 Study of SL-401 in Combination With Azacitidine and Venetoclax in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) and in Treatment-Naive Subjects With AML Not Eligible for Standard Induction and in Subjects With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN) or SL-401 in Combination With Azacitidine in Subjects With High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)*: *NCT03113643 / 17-056*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03113643, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
251. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 1b/2 Study of Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Combination With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the Targeted Mutant IDH2 Inhibitor Enasidenib*: *NCT04774393 / 2020-1220 / NCI-2021-00893 / 2020-1220*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04774393, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
252. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 1B/2A Study of Weekly Decitabine and Venetoclax Treatment as Maintenance Therapy in High-Risk Myeloid Malignancy Patients Post Allograft Stem Cell Transplant*: *NCT06129734 / CASE2923*. Benjamin Tomlinson (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06129734, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
253. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 2 Study of Venetoclax-containing Therapy in Combination With HLA-mismatched Mobilized Peripheral Blood Mononuclear Cell Infusion for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07078591 / VEN-MST for AML*. Beijing 302 Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07078591, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
254. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase I Trial of OPB-111077 in Combination With Decitabine and Venetoclax for the Treatment of AML Refractory to or Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT03063944 / 16C.773 / JT 10092*. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03063944, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
255. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase I/II Study of DFP-10917 in Combination With Venetoclax in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06382168 / D19-11186*. Delta-Fly Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06382168, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
256. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase Ib Study of Eltanexor and Venetoclax in Relapsed or Refractory Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06399640 / VICC-VCHEM23008P / NCI-2024-*

03343 / 1R01CA262287-01. Vanderbilt-Ingram Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06399640, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
257. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase Ib Study of the Safety and Efficacy of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) and Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory CD33+ Acute Myeloid Leukemia:Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-AML17-113*: *NCT04070768 / BTCRC-AML17-113*. John Quigley (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04070768, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
258. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase Ib/II Study of Omacetaxine and Venetoclax for Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Harboring Mutant RUNX1*: *NCT04874194 / 2020-0890 / NCI-2021-03341 / 2020-0890*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04874194, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
259. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase II Prospective Randomized Control Trial of Cladribine and Low-Dose Cytarabine (LoDAC) Alternating With Decitabine vs. Hypomethylating Agents (HMA) Plus Venetoclax as Frontline Therapy for AML or High-Grade MDS in Patients Unfit for Intensive Induction*: *NCT05766514 / UF-HEM-011 / OCR43074 / IRB202300983*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05766514, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
260. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase II Study of (Early) Combination Salvage Therapy With Venetoclax and Intensified Decitabine in Relapsed/Refractory AML*: *NCT06156579 / VenSwitch*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06156579, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
261. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase II Study of Cladribine Plus Idarubicin Plus Cytarabine (ARAC) in Patients With AML, HR MDS, or Myeloid Blast Phase of CML*: *NCT02115295 / 2012-0648 / NCI-2014-01103 / 2012-0648*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02115295, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
262. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase II Study on Venetoclax (VEN) Plus Decitabine (DEC) (VEN-DEC) for Elderly (≥60 <75years) Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Elegible for Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT)*: *NCT04476199 / GITMO-VEN-DEC*. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04476199, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
263. ClinicalTrialsGOV 2025. *Plasma Dosage of Venetoclax in the Follow-up of Acute Myeloid Leukemias Ineligible for Intensive Chemotherapy in the First Line of Treatment and Treated With Azacitidine + Venetoclax. Pilot Study VENETACIBLE*: *NCT06030089 / 23-AOIP-01*. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06030089, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
264. ClinicalTrialsGOV 2025. *Preemptive Treatment With Venetoclax Plus Azacitidine in Patients Diagnosed With Acute Myeloid Leukemia (AML) With Persistence or Reappearance of Measurable Residual Disease (MRD) After Frontline Chemotherapy and High-level MRD Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (alloHCT)*: *NCT06668558 / CETLAM-LMA-AC-2024-01 / 2024-510648-29-00*. Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06668558, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
265. ClinicalTrialsGOV 2025. *Prospective and Retrospective Observational Evaluation of Real World Outcome of Unfit Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated With the Combination Venetoclax Plus Hypomethylating Agents, Under the Italian Law No.648/96*: *NCT04589728 / AML2320*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04589728, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
266. ClinicalTrialsGOV 2025. *Prospective, Multicenter, Single-Arm Clinical Study of Mitoxantrone Liposome Combined With Azacitidine and Venetoclax in the Treatment of Secondary AML, AML With Extramedullary*

Involvement, and Myeloid Sarcoma: *NCT07028086 / MAVEN_01*. Ruijin Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07028086, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
267. ClinicalTrialsGOV 2025. *Randomized Study of ABC-14 Regimen (AZA, Venetoclax and Chidamide) Compared With "3+7" Standard Induction Therapy or AB-14 (Venetoclax Combined With Azacitidine) for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06451861 / ABC-14_101*. Guangdong Provincial People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06451861, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
268. ClinicalTrialsGOV 2025. *Randomized Study to Assess Revumenib in Combination With Azacitidine + Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed NPM1-mutated or KMT2A-rearranged AML Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT06652438 / HO177 / 2024-512733-32-00*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06652438, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
269. ClinicalTrialsGOV 2025. *Randomized, Sequential, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of IDH Targeted/Non- Targeted Versus Non-targeted/IDH-targeted Approaches in the Treatment of Newly Diagnosed IDH Mutated AML Patients Not Candidates for Intensive Induction Therapy (I- DATA Study)*: *NCT05401097 / OSU-21330 / NCI-2022-01324 / R01CA262496*. Alice Mims (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05401097, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
270. ClinicalTrialsGOV 2025. *Safety and Efficacy of Venetoclax and Azacitidine for Newly Diagnosed Non-Elderly Adult Patients (Aged 18-59) With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT03573024 / 18-0709.cc / NCI-2018-02119*. University of Colorado D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03573024, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
271. ClinicalTrialsGOV 2025. *Safety and Feasibility of a Venetoclax- Augmented Treosulfan-Based Reduced Intensity Conditioning Before Allogeneic Stem Cell Transplantation in AML, MDS/AML and Higher Risk MDS*: *NCT07214064 / VeStAL / 2025-521372-62-00*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07214064, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
272. ClinicalTrialsGOV 2025. *Sequential Gilteritinib in Combination With Venetoclax and Azacitidine for Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) and FLT3 Mutations Ineligible for Intensive Treatment*: *NCT06696183 / TUD-SEQUNC-081*. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06696183, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
273. ClinicalTrialsGOV 2025. *Sorafenib Combined With Venetoclax as Pre-emptive Therapy Strategy for Measurable Residual Disease Persisting Acute Myeloid Leukemia: a Prospective, Single-arm, Multicenter Clinical Study*: *NCT07264010 / NFEC-2025-434*. Nanfang Hospital, Southern Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07264010, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
274. ClinicalTrialsGOV 2025. *Study of A Venetoclax-based, Anthracycline-free Regimen in Patients With Newly Diagnosed CBFβ:MYH11-positive Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06429098 / 2023371*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06429098, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
275. ClinicalTrialsGOV 2025. *Study of Cladribine+Venetoclax After Failure of Venetoclax+Hypomethylating Agent in Monocytic AML*: *NCT06232655 / 23-0273.cc*. University of Colorado D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06232655, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
276. ClinicalTrialsGOV 2025. *Study of the Association Between Residual Venetoclax Plasma Concentration and Composite Complete Remission in Adults with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemotherapy (PREDICLAX)*: *NCT06045819 / 2023-A01909-36*. University Hospital C. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06045819, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.

277. ClinicalTrialsGOV 2025. *Tamibarotene in Combination With Venetoclax and Azacitidine in Previously Untreated Adult Patients Selected for RARA-positive AML Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy*: *NCT04905407 / SY-1425-202*. Syros Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04905407, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
278. ClinicalTrialsGOV 2025. *Targeting Acute Myeloid Leukemia Immunosuppressive Microenvironment by combinedIDO1 Inhibition and PD-1 Blockade*: *NCT06874257 / TALETE-2023 / 3000506*. IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06874257, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
279. ClinicalTrialsGOV 2025. *The Efficacy and Safety of Homoharringtonine Combined With Venetoclax and Azacitidine Versus Standard Chemotherapy or VA in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia With High-risk, a Multicenter, Prospective, Randomized Study*: *NCT06810791 / NFEC-2024-576*. Nanfang Hospital, Southern Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06810791, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
280. ClinicalTrialsGOV 2025. *The Efficacy and Safety of Third Generation Tyrosine Kinase Inhibitors Combined With Azacitidine and B-cell Lymphoma-2 Inhibitor in Patients With Myeloid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia*: *NCT06390306 / 2023PHB323-002*. Peking University People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06390306, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
281. ClinicalTrialsGOV 2025. *To Evaluate Safety and Efficacy of Azacitidine Combination With Venetoclax for Treatment of Newly Diagnosed Fit Acute Myeloid Leukemia Patients ：A Multicenter, Single-arm Study*: *NCT05471700 / AZA+Venetoclax*. Zhujiang Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05471700, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
282. ClinicalTrialsGOV 2025. *UPdated Disease Monitoring And Treatment for Enhanced Outcomes for Pediatric AML: A Pilot Trial*: *NCT07059975 / H-56184 UPDATE AML*. Joanna Yi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07059975, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
283. ClinicalTrialsGOV 2025. *Use of Venetoclax in AML Patients Retrospective Experience in Sohag Governorate , an Area of Limited Resources in Upper Egypt*: *NCT06993883 / Soh-Med-25-4-11PD*. Sohag University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06993883, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
284. ClinicalTrialsGOV 2025. *Venetoclax (Venclexta Tablet) Post-Marketing Surveillance for AML Patients*: *NCT04826523 / P20-444*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04826523, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
285. ClinicalTrialsGOV 2025. *Venetoclax After TKI to Target Persisting Stem Cells in CML*: *NCT05701215 / VARIANT / 2022-003069-39*. Thomas Ernst, PD Dr. med. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05701215, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
286. ClinicalTrialsGOV 2025. *Venetoclax AML Observational Real-World Study of Treatment-naïve Patients Ineligible for Intensive Chemotherapy in Switzerland & Austria*: *NCT05215639 / P21-937*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05215639, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
287. ClinicalTrialsGOV 2025. *Venetoclax Combining Chidamide and Azacitidine (VCA) Regimen Followed by Dicitabine Combined With Liposome Mitoxantrone, Cytarabine, and G-CSF (D-MAG) Regimen on the Treatment of Elderly Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) : A Multicenter, Prospective, Single Arm Clinical Trial*: *NCT05603884 / FXMH-AML-002 / ChiCTR2200061925*. The First Affiliated Hospital of Xiamen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05603884, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.

288. ClinicalTrialsGOV 2025. *Venetoclax Plus All-Trans Retinoic Acid and Arsenic Trioxide in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia With Hyperleukocytosis: A Prospective Single-Arm Study*: *NCT07187505 / PJ 2025-03-57(1)*. Anhui Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07187505, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
289. ClinicalTrialsGOV 2025. *Venetoclax Real-World Observational Study on Effectiveness and Treatment Management in Patients With Newly Diagnosed AML Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy in Italy*: *NCT06058741 / P23-498*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06058741, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
290. ClinicalTrialsGOV 2025. *Venetoclax, Cladribine Plus Low-dose Cytarabine for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: a Multicenter, Randomized, Controlled Study*: *NCT05657639 / SZAML02*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05657639, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
291. ClinicalTrialsGOV 2025. *Venetoclax/Azacitidine/Low-Dose Cytarabine/Aclarubicin/G-CSF (VA-CAG) in Newly-Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Phase-2, Multi-center, Prospective Clinical Study*: *NCT05662956 / KMHD-01*. Hematology department of the 920th hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05662956, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
292. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Clinical Study of Chidamide in Combination With Venetoclax and Azacitidine (VAC) for Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Did Not Achieve CR/CRi/MLFS (PR or NR) With One Cycle of Venetoclax and Azacitidine (VA)*: *NCT06220162 / SZAML04*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06220162, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
293. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Collaboration Phase 2 Study of Venetoclax in Combination With Conventional Chemotherapy in Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05955261 / AML23 / NCI-2023-04138*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05955261, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
294. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Measurable Residual Disease (MRD) Focused, Phase II Study of Venetoclax Plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Younger Patients With Intermediate Risk Acute Myeloid Leukemia: A Tier 1 MYELOMATCH SubStudy*: *NCT05554393 / NCI-2022-07534 / NCI-2022-07534 / AL.6 / MM1YA-CTG01 / MM1YA-CTG01 / U10CA180863*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05554393, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
295. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multicenter, Open-Label, Phase 1/2 Clinical Study of the Safety and Efficacy of Aclarubicin Combined With Azacitidine and Venetoclax in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07486726 / AVAIL 2025*. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07486726, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
296. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Study of the Standard "3+7" Regimen Versus Venetoclax Combined With CACAG Regimen in Newly Diagnosed Adult Patients With Intermediate- and High-risk Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06928376 / KY-2024-3-40-2*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06928376, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
297. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multicenter, Prospective, Single-Arm Clinical Trial of Venetoclax in Combination With Azacitidine, Cytarabine, Idarubicin and G-CSF (VA-CIG) for Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07514832 / AML_VACIG_2026*. Beijing 302 Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07514832, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

298. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multi-Center, Prospective, Single-Arm, Phase 2 Clinical Study on the Efficacy and Safety of Lisafotoclax Combined With Decitabine and Homoharringtonine in Patients With Acute Myeloid Leukemia Previously Treated With Venetoclax Combined With Azacitidine Regimen*: *NCT07505160 / 2026-0140*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07505160, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
299. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial Comparing VA and D/IA Induction Regimens in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia Suitable for Intensive Chemotherapy*: *NCT07132684 / IIT2025095*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07132684, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
300. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multicenter, Randomized, Controlled Trial of a Triple-Drug Regimen (Venetoclax, Azacitidine, Gilteritinib) Followed by Intensive Chemotherapy, Versus Standard Chemotherapy Plus Gilteritinib, in Fit Adults With Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07407140 / IIT2026012*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07407140, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
301. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multicenter, Single-Arm Phase I/II Clinical Study of the Venetoclax, Ivosidenib, and Azacitidine Triple-Drug Regimen in the Treatment of Chemotherapy-eligible Adult Patients With IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06611839 / IIT2024067*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06611839, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
302. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multi-phase, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of ASTX030 (Azacitidine and Cedazuridine) as Monotherapy in Subjects With Myeloid Neoplasm or in Combination With Venetoclax in Subjects With AML (AZTOUND Study)*: *NCT04256317 / ASTX030-01 / 2024-515098-93*. Taiho Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04256317, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
303. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multi-Site Break Through Cancer Trial: Phase II Study Investigating Dual Inhibition of BCL2 and Menin in AML MRD Using the Combination of Venetoclax and Revumenib*: *NCT06284486 / 2023-0794 / NCI-2024-01721*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06284486, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
304. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Multi-Site Break Through Cancer Trial: Targeting Measurable Residual Disease in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Phase 1/2 Study of Tagraxofusp, Azacitidine, and Venetoclax*: *NCT07148180 / 25-330*. Jacqueline Garcia M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07148180, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
305. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Pharmacokinetic Study of Venetoclax Tablets Crushed and Dissolved Into a Solution in Children and Young Adults With Hematologic Malignancies*: *NCT06131801 / Venetoclax PK*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06131801, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
306. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1 Open-Label, Multi-Center, Safety and Efficacy Study of PRT2527 as Monotherapy and in Combination With Zanubrutinib or Venetoclax in Participants With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies*: *NCT05665530 / PRT2527-02*. Prelude Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05665530, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
307. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1 Study of AOH1996 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06763341 / 24727 / NCI-2024-10209 / 24727 / P30CA033572*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06763341, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

308. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1 Study of Cytokine-induced Memory-like (CIML) NK Cells With Venetoclax as Consolidation Therapy in AML*: *NCT06152809 / 23-534*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06152809, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
309. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1 Study of Revumenib, Azacitidine, and Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06177067 / RAVAML / NCI-2023-10509*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06177067, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
310. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1 Study of SEA-CD70 in Myeloid Malignancies*: *NCT04227847 / SGNS70-101 / C5781001 / 2023-506945-42-00*. Seagen, a wholly owned subsidiary of Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04227847, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
311. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1 Study of Triplet Therapy With Navitoclax, Venetoclax, and Decitabine for High-risk Myeloid Malignancies*: *NCT05455294 / 22-263*. Jacqueline Garcia M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05455294, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
312. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1 Study to Assess the Safety and Antitumor Activity of APL-4098 Alone and in Combination With Azacitidine and in Combination With Azacitidine Plus Venetoclax in Adults With Acute Myeloid Leukemia (AML), Myelodysplastic Syndrome/AML (MDS/AML) or Myelodysplastic Syndrome With Excess Blasts (MDS-EB)*: *NCT06372717 / AP30CP01*. Apollo Therapeutics Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06372717, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
313. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1 Trial of 8-Chloro-Adenosine in Combination With Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05263284 / 21380 / NCI-2022-00234 / 21380 / P30CA033572*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05263284, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
314. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1, First in Human Study of Adoptive T Cell Therapy With T Cells Stimulated by Dendritic Cell (DC)/Tumor Fusions in Combination With Decitabine and Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT07374029 / 25-593*. David Avigan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07374029, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
315. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1, First-in-Human, Dose Escalation Study of JNJ-90189892 for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Neoplasms*: *NCT06651229 / 90189892AML1001 / 2024-514341-10-00*. Janssen Research and Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651229, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
316. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1/2 Single-Center Trial Combining Venetoclax With G-CSF, Cladribine, Cytarabine, and Mitoxantrone (CLAG-M) for Patients With AML and High-Grade Myeloid Neoplasms*: *NCT04797767 / RG1121403 / NCI-2021-01379 / 10793*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04797767, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
317. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Randomized Dose Ranging and Expansion Study of the Combination of Gilteritinib, Venetoclax and Azacitidine in Patients With Newly Diagnosed FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) Not Eligible for Intensive Induction Chemotherapy*: *NCT05520567 / 2215-CL-0203*. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05520567, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
318. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety and Tolerability of LBS-007 in Patients With Relapsed or Resistant Acute Leukaemias*: *NCT05756322 / LBS-007-CT01*. Lin BioScience I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05756322, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

319. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Dose-Expansion Study of Enzomenib (DSP-5336) in Patients With Acute Leukemia and Other Selected Hematologic Malignancies, With and Without Mixed Lineage Leukemia (MLL) Rearrangement or Nucleophosmin 1 (NPM1) Mutation (Horizen-1)*: *NCT04988555 / DSP-5336-101*. Sumitomo Pharma America, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988555, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
320. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1/2A, Open Label Dose Escalation and Expansion Study of Orally Administered CA-4948 as a Monotherapy in Patients With Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome*: *NCT04278768 / CA-4948-102*. Curis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04278768, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
321. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1b Study of Bleximenib in Combination With AML-Directed Therapies for Participants With Acute Myeloid Leukemia Harboring KMT2A or NPM1 Alterations*: *NCT05453903 / CR109124 / 75276617ALE1002 / 2021-003999-14 / 2023-506582-58-00*. Janssen Research and Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453903, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
322. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1B Study of KRT-232 (AMG-232) in Combination With Decitabine and Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia*: *NCT03041688 / NCI-2017-00128 / NCI-2017-00128 / PHI-92 / 10075 / 10075 / UM1CA186717*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03041688, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
323. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1b/2 Study of the BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Combination With Standard Intensive AML Induction/Consolidation Therapy With FLAG-IDA in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory AML*: *NCT03214562 / 2016-0979 / NCI-2018-01119 / 2016-0979*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03214562, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
324. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 1B/2A Trial of NADUNOLIMAB in Combination With Azacitidine (With/Without Venetoclax) in Patients With Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Acute Myelogenous Leukemia (AML)*: *NCT06548230 / 2023-0261 / NCI-2024-06340*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06548230, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
325. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 2 Study of Azacitidine and Venetoclax to Treat Acute Myeloid Leukemia Patients With Measurable Residual Disease Before an Allogeneic Stem Cell Transplant*: *NCT06773208 / 24-347*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06773208, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
326. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 2 Study of Olutasidenib in Combination With Azacitidine Followed by Olutasidenib Maintenance After Venetoclax Plus a Hypomethylating Agent Regimen (HMA-VEN) for IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT07304011 / UCDCC320 / NCI-2025-09023 / UCDCC320 / P30CA093373*. University of California D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07304011, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
327. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 2 Study of Venetoclax in Combination With ASTX727 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia, and Newly Diagnosed Elderly Patients With AML Who Are Not Candidates for Intensive Chemotherapy*: *NCT04746235 / 2020-1007 / NCI-2021-00112 / 2020-1007*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746235, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
328. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Bleximenib, Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Participants With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring KMT2A Rearrangements or NPM1 Mutations Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT06852222 / 75276617AML3001 / 75276617AML3001 / 2024-520154-38-00*. Janssen

Research and Development, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06852222, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
329. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase 4 Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine in Indian Subjects With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy*: *NCT07044687 / M23-826*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07044687, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
330. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I and Expansion Cohort Study of Selinexor and Venetoclax in Combination With Chemotherapy in Pediatric and Young Adult Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04898894 / SELCLAX / NCI-2021-03435*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04898894, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
331. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I Study of Lintuzumab-Ac-225 in Combination With Venetoclax and ASTX-727 in Adults With Newly Diagnosed AML*: *NCT06802523 / NCI-2025-00575 / NCI-2025-00575 / 10653 / 10653 / UM1CA186689*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06802523, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
332. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I Study of Uproleselan Combined With Azacitidine and Venetoclax for the Treatment of Older or Unfit Patients With Treatment Naive Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04964505 / UCDCC#294 / NCI-2021-06216 / UCDCC#294 / P30CA093373*. Brian Jonas (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04964505, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
333. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I Study of Venetoclax Combined With Vyxeos (CPX-351) for Children, Adolescents and Young Adults With Relapsed or Refractory Acute Leukemia*: *NCT03826992 / V2-MA-1801*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03826992, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
334. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I Study of Venetoclax in Combination With Cytotoxic Chemotherapy, Including Calaspargase Pegol, for Children, Adolescents and Young Adults With High-Risk Hematologic Malignancies*: *NCT05292664 / 21-757*. Andrew E. Place M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05292664, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
335. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I Study of Venetoclax to Augment Epigenetic Modification and Chemotherapy in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05317403 / Venetoclax Epigenetic*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05317403, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
336. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Addition of Novel Anti-leukemia Agents to Flu/Mel RIC Transplant for High-risk Myeloid Malignancies*: *NCT07044544 / IRB-300014728 (UAB 2469) / Robert Award*. University of Alabama at Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07044544, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
337. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I/II Open-Label Study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of the Clever-1 Antibody Bexmarilimab in Combination With Standard of Care Therapy in Patients With Myelodysplastic Syndrome or Chronic Myelomonocytic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05428969 / FP2CLI004 / 2021-002104-12*. Faron Pharmaceuticals Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05428969, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
338. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I/II Study of ASTX727, Venetoclax, and Gilteritinib for Patients With Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome With an Activating FLT3 Mutation*: *NCT05010122 / 2021-0082 / NCI-2021-06095 / 2021-0082*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05010122, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.

339. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I/II Study of Azacitidine, Venetoclax and Pevonedistat in Adults With Newly Diagnosed Secondary or Therapy-Related AML*: *NCT03862157 / 2018-0724 / NCI-2018-03465 / 2018-0724*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03862157, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
340. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I/II Study of Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib for Patients With Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome With an Activating FLT3 Mutation*: *NCT04140487 / 2019-0366 / NCI-2019-04959 / 2019-0366*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04140487, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
341. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I/II Study of NMS-03592088, a FLT3, KIT and CSF1R Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory AML or CMML*: *NCT03922100 / MKIA-088-001 / 2018-002793-47*. Nerviano Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03922100, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
342. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I/II Study of Quizartinib in Combination With Decitabine and Venetoclax for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT03661307 / 2018-0394 / NCI-2018-01789 / 2018-0394*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03661307, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
343. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I/II Study of Venetoclax in Combination With ASTX727 (Cedazuridine/Decitabine) in Treatment-Naïve High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)*: *NCT04655755 / 2020-0129 / NCI-2020-09915 / 2020-0129*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04655755, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
344. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I/II Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine in Relapsed/Refractory High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)*: *NCT04550442 / 2020-0128 / NCI-2020-06538 / 2020-0128*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04550442, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
345. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I/II, Single-Arm, Open-Label Study of Venetoclax, Azacitidine, and Liposomal Mitoxantrone (VAM) as Induction Therapy in Newly-diagnosed Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT07490288 / IIT2026021*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07490288, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
346. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I/IIa, Open-Label Dose Escalation and Dose Expansion Study of Intravenous GFH009 Single Agent and in Combination With Venetoclax and Azacitidine in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies and High-Risk Newly Diagnosed AML*: *NCT04588922 / GFH009X2101*. Sellas Life Sciences Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04588922, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
347. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase Ia/Ib Open-label, Multiple Dose, Study to Determine the Recommended Dose, Evaluate PKs, PDs, Safety, and Activity of Venetoclax in Combination With Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT06191978 / 2023-0661 / NCI-2023-10826*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06191978, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
348. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase Ib Open Label Study of Navitoclax in Combination With Venetoclax + Decitabine in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Previously Treated With Venetoclax*: *NCT05222984 / 22178 / NCI-2021-05552 / 20398 / P30CA033572*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222984, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

349. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase Ib Trial of Azacitidine, Venetoclax and Allogeneic NK Cells for Acute Myeloid Leukemia (ADVENT-AML)*: *NCT05834244 / 2022-0941 / NCI-2023-03179*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05834244, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
350. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II Multicenter Open-label Trial of Tagraxofusp (Tag) in Combination With Venetoclax and Azacitidine (Ven/Aza) in Adults With Previously Untreated CD123+ Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT06456463 / STML-401-0423 / U1111-1290-9087 / 2024-514660-48*. Stemline Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456463, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
351. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II Multi-center, Single Arm, Safety and Efficacy Study of MBG453 in Combination With Azacitidine and Venetoclax for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML) in Adult Patients Unfit for Chemotherapy*: *NCT04150029 / CMBG453C12201 / 2019-000439-14*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04150029, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
352. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II Randomized Clinical Trial of Venetoclax Combined With FLAG IDA Induction and Consolidation Compared to Standard of Care for Newly Diagnosed Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07228273 / STUDY00028170 / NCI-2025-04104 / STUDY00028170*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07228273, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
353. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II Study of Cladribine, Low Dose Cytarabine, and Venetoclax in Treatment of Relapsed/Refractory and Secondary Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07423104 / UMLEU25111*. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07423104, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
354. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II Study of IDH1 Inhibition With Ivosidenib as Maintenance Therapy After Ivosidenib, Azacitidine, and Venetoclax for Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07392242 / 25-224*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07392242, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
355. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II Study of the Impact of Clinicogenetic Risk-Stratified Management on Outcomes of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients*: *NCT03226418 / 0179-17-FB / NCI-2017-01285 / P30CA036727*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03226418, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
356. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II Study of Venetoclax (ABT-199) in Combination With Cladribine and Low-Dose Cytarabine Alternating With Azacitidine Plus Venetoclax in Newly Diagnosed Monocytic AML and Active-Signaling Mutated AML*: *NCT06504459 / STUDY00026216 / NCI-2024-05084 / STUDY00026216*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06504459, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
357. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II Study of Venetoclax in Combination With 10-Day Decitabine in Newly Diagnosed Elderly or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and Relapsed High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm*: *NCT03404193 / 2017-0912 / NCI-2018-00752 / 2017-0912*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03404193, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
358. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II Study of Venetoclax in Combination With 10-day Oral Decitabine in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04975919 / 2021-0248 / NCI-2021-05744 / 2021-0248*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975919, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

359. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine in the Post-Transplant Setting for AML, T Cell Leukemia, and Mixed Phenotype Acute Leukemia*: *NCT04128501 / 2019-0353 / NCI-2019-06674 / 2019-0353*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04128501, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
360. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase II/III Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic Characteristics and Preliminary Efficacy of BL-M11D1 for Injection in Combination With Cytarabine + Daunorubicin or Venetoclax + Azacitidine in Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07255872 / BL-M11D1-201*. Sichuan Baili Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07255872, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
361. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I-II Study Investigating the All Oral Combination of the Menin Inhibitor SNDX-5613 With Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (SAVE)*: *NCT05360160 / 2021-1059 / NCI-2022-03312*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05360160, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
362. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Phase I-II Study to Assess Venetoclax + Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusion in Patients With MDS or AML in Relapse After Allohematopoietic Stem Cell Transplantation*: *NCT05226455 / VENTOGRAFT / 2024-514877-23-00*. Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05226455, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
363. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Proof of Concept Pilot Study of the Addition of Venetoclax to Standard Remission Induction Chemotherapy Fludarabine or Cladrabine, Cytarabine, and Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) (FLAG or CLAG) for Frontline Therapy of Secondary Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05780879 / UMCC 2021.145 / HUM00227799*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05780879, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
364. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Prospective Pilot Study of the Genetic Determinants of Toxicity and Response to Azacitidine and Venetoclax in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Through Evaluation of Polymorphisms in Pharmacokinetic Genes and Venetoclax Levels*: *NCT06580106 / IRB00116209 / LCI-LEU-AML-VENTOX-001*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06580106, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
365. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Prospective, Multicenter, Exploratory Study of Venetoclax, Homoharringtonine, and Azacitidine Combined With G-CSF in Elderly or Unfit Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07507825 / 2026IIT031-1*. First People's Hospital of Hangzhou (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07507825, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
366. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Clinical Study of Venetoclax Combined With Azacitidine and Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Versus Idarubicin Combined With Cytarabine "3+7" in the Treatment of Newly Diagnosed AML*: *NCT07486479 / CSPC-DED-AML-K23*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07486479, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
367. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase II Study of Salvage BCL2i Plus CLAG-M in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06660368 / MCC-23154*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06660368, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
368. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Prospective, Randomized, Open-Label Study of Venetoclax Combined With Azacitidine for Consolidation Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07425782 / SCH-AML-VenAza-C*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07425782, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

369. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Prospective,Randomized,and Comparative Study on the Efficacy of Venetoclax Combined With CACAG Regimen and BAT Regimen in the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06084819 / S2023-413-01*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06084819, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
370. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Randomized Phase 2 Trial of Olutasidenib-Based Therapies in Patients With Newly Diagnosed IDH1-Mutant Myeloid Malignancies: A MyeloMATCH Substudy*: *NCT07153497 / NCI-2025-06184 / NCI-2025-06184 / MM1OA-MDS-A05 / MM1OA-MDS-A05 / U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07153497, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
371. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Randomized Phase 3 Trial of Fludarabine/Cytarabine/Gemtuzumab Ozogamicin With or Without Venetoclax in Children With Relapsed AML*: *NCT05183035 / ITCC-101/APAL2020D / 2021-003212-11 / 2023-510160-12-00*. PedAL BCU L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05183035, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
372. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Randomized Phase II Study Comparing Cytarabine + Daunorubicin (7+3) vs (Daunorubicin and Cytarabine) Liposome, Cytarabine + Daunorubicin + Venetoclax, Azacitidine + Venetoclax, and (Daunorubicin and Cytarabine) Liposome + Venetoclax in Patients Aged 59 or Younger Who Are Considered High-Risk (Adverse) Acute Myeloid Leukemia As Determined by MYELOMATCH; A MYELOMATCH Clinical Trial*: *NCT05554406 / NCI-2022-07535 / NCI-2022-07535 / MM1YA-S01 / MM1YA-S01 / U10CA180888*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05554406, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
373. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Randomized Phase II Study of Venetoclax and HMA-Based Therapies for the Treatment of Older and Unfit Adults With Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML): A MyeloMATCH Treatment Trial*: *NCT06317649 / NCI-2024-01987 / NCI-2024-01987 / MM1OA-EA02 / MM1OA-EA02 / U10CA180820*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06317649, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
374. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Randomized Phase II Trial of ASTX727 and Venetoclax Compared With ASTX727, Venetoclax, and Enasidenib for Newly Diagnosed Older Adults With IDH2 Mutant Acute Myeloid Leukemia: A MyeloMATCH Substudy*: *NCT06672146 / NCI-2024-08951 / NCI-2024-08951 / MM1OA-S03 / MM1OA-S03 / U10CA180888*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06672146, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
375. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Randomized Phase II Trial of ASTX727 With Standard Duration Versus Shorter Duration of Venetoclax in Genomically Heterogenous AML Among Adults Aged 60 or Older and Less Fit for Intensive Therapy: A MyeloMATCH Substudy*: *NCT07437950 / NCI-2026-01049 / NCI-2026-01049 / MM1OA-S04 / MM1OA-S04 / U10CA180888*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07437950, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
376. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Randomized Phase III, Global, Multicentre, Open Label Clinical Trial Comparing Venetoclax Azacytidine and Quizartinib Versus Venetoclax and Azacytidine in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Unelegible for Standard Induction Chemotherapy*: *NCT07478991 / VENP-A-QUI*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07478991, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
377. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study of Induction and Consolidation Chemotherapy With Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome With Excess Blasts-2*: *NCT04628026 / AMLSG31-19/HO501/AbbVieB18-982*. University of Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04628026, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

378. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Single-Center, Prospective, Single-Arm Phase II Clinical Study of Consolidation With High-Dose Cytarabine Following Deep Molecular Remission Induced by Gilteritinib Plus VA Regimen in Newly Diagnosed Intermediate-Risk Fit AML Patients With FLT3-ITD Mutation*: *NCT07259707 / IIT20250133C*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07259707, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A2.
379. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Study of Azacitidine With or Without Venetoclax as Maintenance Therapy in Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07539818 / IIT2026028*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07539818, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A1.
380. ClinicalTrialsGOV 2026. *A Two Cohort, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Multi-Center Signal-Finding Study of Venetoclax Combined With Reduced-Intensity Conditioning Followed by Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Then Venetoclax Maintenance in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: A MyeloMATCH Sub-Study*: *NCT06954987 / NCI-2025-03015 / NCI-2025-03015 / MM3TCT-A03 / MM3TCT-A03 / U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06954987, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A1.
381. ClinicalTrialsGOV 2026. *Allogeneic Transplantation Using Venetoclax, Timed Sequential Busulfan,Cladribine, and Fludarabine Conditioning in Patients With AML and MDS*: *NCT02250937 / 2014-0431 / NCI-2014-02324 / 2014-0431*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02250937, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A2.
382. ClinicalTrialsGOV 2026. *An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial*: *NCT03844048 / M19-388 / 2022-501522-38-00*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844048, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A1.
383. ClinicalTrialsGOV 2026. *An Open-Label Phase 1a/1b Dose Escalation and Expansion Cohort Study of SL-172154 (SIRPα-Fc-CD40L) in Combination With Azacitidine or With Azacitidine and Venetoclax for the Treatment of Subjects With Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT05275439 / SL03-OHD-104*. Shattuck Labs, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05275439, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A2.
384. ClinicalTrialsGOV 2026. *An Open-label, Multicenter, Roll-over Study for Patients Who Have Completed a Prior Novartis-sponsored Sabatolimab (MBG453) Study and Are Judged by the Investigator to Benefit From Continued Treatment With Sabatolimab*: *NCT05201066 / CMBG453B12206B / 2021-004422-30 / 2024-515281-14-00*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05201066, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A2.
385. ClinicalTrialsGOV 2026. *Axatilimab Combined With Decitabine/Venetoclax for the Treatment of TP53-mutated/Deleted AML Patients*: *NCT07511062 / NSH 1436*. Northside Hospital, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07511062, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A2.
386. ClinicalTrialsGOV 2026. *Azacitidine and Venetoclax (ABT-199) as Induction Therapy With Venetoclax Maintenance in Previously Untreated Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT03466294 / 17-7821.cc*. University of Colorado D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03466294, abgerufen am: 22.04.2026. Ausschlussgrund: A3.
387. ClinicalTrialsGOV 2026. *BLockade of PD-1 Added to Standard Therapy to Target Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia 2 (BLAST MRD AML-2): A Randomized Phase 2 Study of the Venetoclax, Azacitadine, and Pembrolizumab (VAP) Versus Venetoclax and Azacitadine as First Line Therapy in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Are Ineligible or Who Refuse Intensive Chemotherapy*: *NCT04284787 / NCI-2020-01016 / NCI-2020-01016 / 2000031641 / 10334 / 10334 / UM1CA186689*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04284787,

abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
388. ClinicalTrialsGOV 2026. *CC-486 and Venetoclax for Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05287568 / 20-1319.cc*. University of Colorado D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05287568, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
389. ClinicalTrialsGOV 2026. *Clinical Study on Optimized Treatment for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Myeloid Neoplasms*: *NCT07319793 / 2025-z240*. Peking University People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07319793, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
390. ClinicalTrialsGOV 2026. *De-Escalation Study Evaluating Venetoclax and Azacitidine Discontinuation in AML Responding Patients*: *NCT06557421 / STOP VEN-IPC 2024-001*. Institut Paoli-Calmettes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06557421, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
391. ClinicalTrialsGOV 2026. *Designing a Generative AI Model and Propensity Score Matching Methodology for Validation of "The Phase II Study on Venetoclax (VEN) Plus Decitabine (DEC) (VEN-DEC) in Elderly (e60 <75years) Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Eligible for Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT)". Evaluation of an Exploratory Approach Respect to a Randomized Phase III Trial*: *NCT07420790 / NP 6575*. Azienda Socio Sanitaria Territoriale degli Spedali Civili di Brescia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07420790, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
392. ClinicalTrialsGOV 2026. *Discontinuation of Hypomethylating Agent and Venetoclax in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Who Have Achieved Negative Measurable Residual Disease (MRD)*: *NCT06511882 / MCC-22191*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06511882, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
393. ClinicalTrialsGOV 2026. *Efficacy and Safety of Maintenance Treatment With Chidamide, Venetoclax, and Azacitidine for Treatment-Naive Acute Myeloid Leukemia Patients Achieving Complete Remission: A Multicenter Study*: *NCT07521124 / Chi-Ven(Bcl-2)-Aza*. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07521124, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
394. ClinicalTrialsGOV 2026. *Efficacy and Safety of Venetoclax and Azacitidine Combined With Low-Intensity Homoharringtonine Chemotherapy Followed by Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Intermediate/High-Risk Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06483906 / SHSYXY-202403-VAH*. Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06483906, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
395. ClinicalTrialsGOV 2026. *Eradicating Measurable Residual Disease in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Prior to StEm Cell Transplantation (ERASE): A MyeloMATCH Treatment Trial*: *NCT05554419 / NCI-2022-07799 / NCI-2022-07799 / MM2YA-EA01 / MM2YA-EA01 / U10CA180820*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05554419, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
396. ClinicalTrialsGOV 2026. *Evaluation of DASATINIB Monotherapy in Acute Myeloid Leukemia Patients Refractory to VENETOCLAX-AZACITIDINE*: *NCT06055621 / VEN-R DASA-IPC 2022-067*. Institut Paoli-Calmettes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06055621, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
397. ClinicalTrialsGOV 2026. *Evaluation of the Efficacy of Hypomethylating Agent Versus Standard Intensive Chemotherapy Induction Based on 5hmC - a Novel, Blood Epigenetic Marker for Assessing Measurable Residual Disease in Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07060001 / PRO00038056 (HMCC-HM24-001)*. The Methodist Hospital Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT07060001, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
398. ClinicalTrialsGOV 2026. *Expanded Access to Venetoclax*: *NCT03123029 / C16-431 / C19-920 / C20-485*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03123029, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
399. ClinicalTrialsGOV 2026. *FHD-286 With Low-Dose Weekly Decitabine/Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07283094 / 2025-16661 / 2516661-FHD-286*. Montefiore Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07283094, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
400. ClinicalTrialsGOV 2026. *Fludarabine Plus Melphalan Versus Addition of Venetoclax to Fludarabine/Melphalan Conditioning Regimen for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in AML/MDS Patients Aged > 50 Years: a Multicenter, Randomized, Phase 3 Trial*: *NCT07396480 / ZJU-HSCT-VFM*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07396480, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
401. ClinicalTrialsGOV 2026. *Gilteritinib in Combination With Azacitidine and Venetoclax Compared to Induction Chemotherapy "7+3" in Combination With a FLT3-inhibitor in Fit, Newly Diagnosed, FLT3-ITD Mutated Adult AML Patients: a Randomized Trial of the EORTC Leukemia Group and GIMEMA*: *NCT07425808 / EORTC 2467-LG*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07425808, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
402. ClinicalTrialsGOV 2026. *High-dose Ascorbate (HDA) in Combination With Azacitidine and Venetoclax (Aza/Ven) in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT07177079 / 202506290*. Kittika Poonsombudlert (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07177079, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
403. ClinicalTrialsGOV 2026. *Identification of AML/MDS Drug Sensitization by in Vivo Chemotherapy Administration*: *NCT04263181 / 201911201*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04263181, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
404. ClinicalTrialsGOV 2026. *IMetelstat and Azacitidine With or Without Venetoclax GIveN in rElapsed Acute Myeloid Leukemia (IMAGINE Trial)*: *NCT07320235 / STUDY-25-01212 / PRMC-25-108*. Douglas Tremblay (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07320235, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
405. ClinicalTrialsGOV 2026. *Immune Profile of Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Azacitidine Plus Venetoclax Induction Chemotherapy: Opportunities for T-Cell Directed Immunotherapy*: *NCT06279572 / 20-011624*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06279572, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
406. ClinicalTrialsGOV 2026. *IMPACT-AML: A Randomized Pragmatic Clinical Trial for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. IMPACT-AML RPCT*: *NCT06713837 / IRST204.07 / 2024-514517-35-00 / 101104421*. Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST S.r.l. IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06713837, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
407. ClinicalTrialsGOV 2026. *Master Screening and Reassessment Protocol (MSRP) for the NCI MyeloMATCH Clinical Trials*: *NCT05564390 / NCI-2022-07006 / NCI-2022-07006 / MYELOMATCH / MYELOMATCH / U10CA180888*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564390, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
408. ClinicalTrialsGOV 2026. *Metabolically Optimized, Non-cytotoxic Low Dose Weekly Decitabine/Venetoclax in MDS and AML*: *NCT05184842 / 2021-13466*. Montefiore Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05184842, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.

409. ClinicalTrialsGOV 2026. *Mitoxantrone for Venetoclax Resistant Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06429449 / 24-0178.cc / NCI-2024-04761*. University of Colorado D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06429449, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
410. ClinicalTrialsGOV 2026. *Multicenter, Phase 3 Study of Venetoclax and Azacitidine as Maintenance Therapy for Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemotherapy*: *NCT04102020 / M19-708 / 2023-507221-42-00*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04102020, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
411. ClinicalTrialsGOV 2026. *Multicenter,Open Label,Phase 2 Clinical Study of Venetoclax Combined With CACAG Regimen in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06068621 / S2023-056-01*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06068621, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
412. ClinicalTrialsGOV 2026. *Oral Decitabine-Based Maintenance Therapy in Patients With AML in Remission*: *NCT05010772 / 2021-0237 / NCI-2021-08496 / 2021-0237*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05010772, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
413. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 1 Study of Venetoclax in Combination With Decitabine 10-Day Regimen in Subjects With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT03844815 / IRB18-1498*. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03844815, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
414. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 1 Study of Venetoclax/Azacitidine or Venetoclax in Combination With Ziftomenib or Standard Induction Cytarabine/Daunorubicin (7+3) Chemotherapy in Combination With Ziftomenib for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT05735184 / KO-MEN-007*. Kura Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05735184, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
415. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 1 Trial of Iadademstat in Combination With Venetoclax and Azacitidine in Patients With Treatment Naive AML*: *NCT06514261 / NCI-2024-04616 / NCI-2024-04616 / 24-115 / 10630 / 10630 / UM1CA186690*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06514261, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
416. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 1, Open-label, Study of Voruciclib in Subjects With Relapsed and/or Refractory B Cell Malignancies or AML After Failure of Prior Standard Therapies and Voruciclib in Combination With Venetoclax in Subjects With Relapsed/Refractory AML*: *NCT03547115 / ME-522-001*. MEI Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03547115, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
417. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 1/2 Clinical Trial of S227928, an Anti-CD74 Antibody-Drug Conjugate Targeting MCL-1, as a Single Agent and in Combination With Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML), Myelodysplastic Syndrome (MDS)/AML, or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)*: *NCT06563804 / S227928-180*. Servier Bio-Innovation LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563804, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
418. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 1b Study of Pembrolizumab, Decitabine +/- Venetoclax Combination Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome*: *NCT03969446 / 19107 / NCI-2019-03153 / 19107 / P30CA033572*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969446, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
419. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 1b Study of Venetoclax in Combination With Intensive Induction and Consolidation Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects With Acute Myelogenous Leukemia*: *NCT03709758 / 18-351*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT03709758, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
420. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 1B Study of Venetoclax in Combination With Standard Intensive Chemotherapy With Daunorubicin Plus Cytarabine Followed by High-Dose Cytarabine in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and Advanced Myelodysplastic Syndrome*: *NCT05342584 / 2021-13643*. Montefiore Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05342584, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
421. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 2 Study of Decitabine and Cedazuridine in Combination With Venetoclax for AML Relapse After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation*: *NCT05799079 / VICCHEM2163*. Sanjay Mohan (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05799079, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
422. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 3 Randomized Trial of DFP-10917 vs Non-Intensive Reinduction (LoDAC, Azacitidine, Decitabine, Venetoclax Combination Regimens) or Intensive Reinduction (High & Intermediate Dose Cytarabine Regimens) for Acute Myelogenous Leukemia Patients in Second, Third, or Fourth Salvage*: *NCT03926624 / D18-11141*. Delta-Fly Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03926624, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
423. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Studies Assessing Ziftomenib in Combination With Either Standard of Care Nonintensive (Venetoclax+Azacitidine) or Intensive (7+3) Therapy in Patients With Untreated NPM1 Mutated or KMT2A Rearranged Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07007312 / KO-MEN-017 / 2025-521314-25-00*. Kura Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07007312, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
424. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase I Multicenter, Open-Label, First-in-Human Study of BMS-986497 (ORM-6151) as a Monotherapy, in Double Combination With Azacitidine and in Triple Combination With Azacitidine and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome*: *NCT06419634 / CA235-0001 / 2024-519537-29*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06419634, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
425. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase I Study of Q702 With Azacitidine and Venetoclax for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06445907 / 2024-0178 / NCI-2024-04788*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06445907, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
426. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase I Study to Evaluate Safety of Ruxolitinib in Combination With Azacitidine + Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT03874052 / STUDY00018238 / NCI-2019-03272 / STUDY00018238*. Jennifer Saultz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03874052, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
427. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase I Trial of CART123 Cells Given in Combination With Ruxolitinib in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT06768476 / 50424*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06768476, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
428. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase I/II of Venetoclax in Combination With Azacitidine in Treatment Naïve and Relapse Refractory High Risk MDS Individuals"*: *NCT04160052 / 2019-0368 / NCI-2019-06873 / 2019-0368*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04160052, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
429. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase I/II Study of Oral ONC201 in Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemias and High-Risk Myelodysplastic Syndromes*: *NCT02392572 / 2014-0731 / NCI-2015-00504 / 20152152 / 1-907936-1 / 1159166 / 1-910469-1 / 204710 / 2014-0731*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02392572, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

430. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase IA/B Combination Study of ADI-PEG 20, Venetoclax and Azacitidine in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT05001828 / POLARIS2020-002*. Polaris Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05001828, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
431. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase Ib Study of Anti-CD3 x Anti-CD33 Bispecific Antibody (CD33Bi) Armed Fresh Peripheral Blood Mononuclear Cells (CD33 FPBMC) in Patients With Measurable Residual Disease (MRD)+ Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome*: *NCT07270978 / 302332*. University of Virginia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07270978, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
432. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase Ib/II Investigator Initiated Study of the IDH1-Mutant Inhibitor Ivosidenib (AG120) With the BCL2 Inhibitor Venetoclax +/- Azacitidine in IDH1-Mutated Hematologic Malignancies*: *NCT03471260 / 2017-0490 / NCI-2018-00921 / 2017-0490*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03471260, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
433. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase II Study of 5-Azacytidine (AZA) + Venetoclax as Maintenance Therapy in Patients With AML in Remission*: *NCT04062266 / 2019-0226 / NCI-2019-04987 / 2019-0226*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04062266, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
434. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase II Study of CPX-351 in Combination With Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT03629171 / 2017-1055 / NCI-2018-01589 / 2017-1055*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03629171, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
435. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase II Study of Cytarabine + Daunorubicin (7 + 3) + Gemtuzumab Ozogamicin vs. Cytarabine + Daunorubicin (7 + 3) + Venetoclax for the Treatment of Newly Diagnosed Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF-AML) in Younger Adults: A MyeloMATCH Substudy*: *NCT06917911 / NCI-2025-02426 / NCI-2025-02426 / MM1YA-A04 / MM1YA-A04 / U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06917911, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
436. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase II Study of TAGraxofusp and Azacitidine With Venetoclax in Newly Diagnosed Secondary AML After Previous Exposure to HypOmethylatiNG Agents*: *NCT05442216 / HCRN AML20-472*. Joshua Zeidner (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05442216, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
437. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase II Study of Venetoclax Added to Cladribine Plus Low Dose Cytarabine (LDAC) Induction Followed by Consolidation With Cladribine Plus LDAC Alternating With 5-Azacitidine With Venetoclax in Patients With Untreated AML*: *NCT03586609 / 2018-0020 / NCI-2018-01318 / 2018-0020*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03586609, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
438. ClinicalTrialsGOV 2026. *Phase II Study With Safety run-in of Azacitidine (AZA) Combined With Venetoclax (VEN) in Patients With Higher-risk Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)*: *NCT05768711 / AVENHIR / 2024-514878-53-00 / 2021-002007-35*. Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05768711, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
439. ClinicalTrialsGOV 2026. *Pilot Single Arm Phase 2 Study of Olutasidenib in Relapsed IDH1 Mutated AML Patients Who Have Previously Received Venetoclax*: *NCT07471841 / HCRN-AML24-687*. Timothy Pardee (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07471841, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
440. ClinicalTrialsGOV 2026. *Prospective Multicenter Clinical Study of Venetoclax Combined With Hypomethylating Agents and Subcutaneous Cytarabine in Induction Therapy for CEBPA-Mutated Acute Myeloid Leukemia*: *NCT07451912 / SZAML-05*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07451912, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
441. ClinicalTrialsGOV 2026. *Prospective Non-interventional Study to Describe the Effectiveness and Safety of Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients in Routine Clinical Practice (REVIVE Study)*: *NCT03987958 / P19-831*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03987958, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
442. ClinicalTrialsGOV 2026. *Prospective, Multicenter, Clinical-biological Cohort Study to Assess Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (PK-PD) of Venetoclax (VEN) in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT07243483 / ET24-223*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07243483, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
443. ClinicalTrialsGOV 2026. *Safety of Targeting PI3Kgamma Signaling With Azacitidine, Venetoclax and Eganelisib in Acute Myeloid Leukemia: A Phase 1 Study (GAVEL)*: *NCT07439211 / DFCI 25-820*. Jacqueline Garcia M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07439211, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
444. ClinicalTrialsGOV 2026. *Shortened Venetoclax Duration Based on Bone Marrow Blasts on Day 14 Versus Standard Therapy in Elderly or Frail Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated With Azacitidine Plus Venetoclax: A Multicenter Prospective Randomized Controlled Study*: *NCT07407660 / 2025-h243*. Peking University People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07407660, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
445. ClinicalTrialsGOV 2026. *Single-Arm Phase 2 Study of Olutasidenib, Venetoclax, and Azacitidine in IDH1 Mutated Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Who Are Eligible for Intensive Induction Chemotherapy*: *NCT06782542 / 20240763*. Justin Watts M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06782542, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
446. ClinicalTrialsGOV 2026. *Single-Center Phase 1 Study With Escalating Doses of Tocilizumab in Combination With Venetoclax and Azacitidine Chemotherapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML). TOCIVENA*: *NCT07392814 / RC25_0533 / 2025-524725-41-00*. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07392814, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
447. ClinicalTrialsGOV 2026. *Single-center, Biological, Uncontrolled, Prospective Study Evaluating the Dosage of Plasma Cytokines Including the FLT3 (FMS-like Tyrosine Kinase 3) Ligand and IL6 With a View to Making a First Estimate of Their Prognostic Value on the Outcome of Patients Treated With Non-intensive Chemotherapy Such as Azacytidine for Acute Myelogenous Leukemia (AML), High Risk Myelodysplastic Syndrome (HR-MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)*: *NCT06439199 / RC23_0332*. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06439199, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
448. ClinicalTrialsGOV 2026. *The Efficacy and Safety of VA Alternating With Low-dose CHA in the Treatment of Newly Diagnosed Unfit AML: a Prospective, Multi-centers, Single Arm Phase II Study*: *NCT07172204 / IIT20250072C*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07172204, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
449. ClinicalTrialsGOV 2026. *Therapy of Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML) With Dasatinib and Venetoclax: A Phase II Study*: *NCT02689440 / 2015-1040 / NCI-2016-00362 / 2015-1040*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02689440, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
450. ClinicalTrialsGOV 2026. *VenBom: A Phase 1 Study of Bomedemstat (IMG-7289), a Novel Inhibitor of Lysine-Specific Demethylase 1 (LSD1), in Combination With Venetoclax in Adult Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT05597306 / 20220733 / NCI-2022-09456*. Terrence J Bradley

M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05597306, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
451. ClinicalTrialsGOV 2026. *Venetoclax Combined With CACAG Regimen Versus "3+7" Regimen in the Treatment of Acute Monocytic Leukemia: A Prospective, Randomized, Controlled Study*: *NCT07512700 / 2025-761*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07512700, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
452. ClinicalTrialsGOV 2026. *Venetoclax Combined With Intermediate-dose Cytarabine Versus Intermediate-dose Cytarabine for Consolidation Therapy of Acute Myeloid Leukemia (AML): a Multicenter, Prospective, Randomized Controlled, Phase 2 Study*: *NCT07537257 / GD2H-2026-481*. Guangdong Second Provincial General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07537257, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
453. ClinicalTrialsGOV 2026. *Venetoclax In Combination With ASTX727, an All-ORal TherapY for Chronic Myelomonocytic Leukemia and Other MDS/MPN With Excess Blasts (VICTORY-MDS/MPN): a Randomized, Phase 2 Trial*: *NCT05600894 / NCI-2022-08797 / NCI-2022-08797 / 10538 / 10538 / UM1CA186689*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05600894, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
454. ClinicalTrialsGOV 2026. *Venetoclax to Improve Outcomes of Fractionated Busulfan Regimen in Patients With High-Risk AML and MDS*: *NCT04708054 / 2020-0790 / NCI-2020-13919 / 2020-0790*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04708054, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
455. ClinicalTrialsGOV 2026. *Venetoclax, Azacitidine Combined With Homoharringtonine Versus Venetoclax and Azacitidine in Newly Diagnosed Elderly (60-75 Years) Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter, Open-label, Randomized, Controlled Clinical Trial*: *NCT07469046 / SHSYXY-202508-VAH-VA*. Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07469046, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
456. ClinicalTrialsGOV 2026. *Venetoclax-Azacitidine in Combination With Chidamide and CAG Versus Daunorubicin and Cytarabine in Fit Older Patients With Acute Myeloid Leukaemia ： A Multicenter, Randomized, Controlled, Phase 3 Trial*: *NCT07514936 / KY-2024-9-140-2*. Chinese PLA General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07514936, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
457. ClinicalTrialsGOV 2026. *VEN-OM: Phase IB/II Study Of Safety And Efficacy Of Venetoclax When Combined With Escalating Doses Of Omacetaxine In Patients With AML Failing Treatment With Venetoclax-Containing Regimens*: *NCT04926285 / 2021-0450*. University of Illinois at Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04926285, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
458. CTIS 0000. *A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability, and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced-stage, relapsed/refractory cancer (EVICTION Study)*: *EUCT-2024-515560-30-00 / ICT01-101*. Imcheck Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515560-30-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
459. CTIS 0000. *A Modular, Multipart, Multi-arm, Open-label, Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Tolerability of EP0042 Alone and in Combination with Anti-cancer Treatments in Patients with Advanced Malignancies*: *EUCT-2024-514588-24-00*. Ellipses Pharma Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514588-24-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.

460. CTIS 0000. *A Multi-Center, Open Label, Uncontrolled, Phase 2a Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the Addition of Ibrutinib to Venetoclax through a MRD-guided Approach in Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) IMPROVE (Ibrutinib treatment based on MRD-guided apPROach combined with VEnetoclax)*: *EUCT-2024-514686-19-00*. Ospedale San Raffaele S.r.l. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514686-19-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
461. CTIS 0000. *A Multi-Center, Open Label, Uncontrolled, Phase II Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Atezolizumab and Obinutuzumab in Richter Transformation of CLL*: *EUCT-2024-516675-32-00*. ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516675-32-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
462. CTIS 0000. *A Multicenter, Open-Label, Dose-Finding Clinical Trial to Assess the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Efficacy of RVU120 in Combination with Venetoclax in Participants with Acute Myeloid Leukemia Who Failed Prior Therapy with Venetoclax and a Hypomethylating Agent (RIVER-81)*: *EUCT-2023-505911-19-00*. Ryvu Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505911-19-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
463. CTIS 0000. *A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VenetoclaxObinutuzumab Retreatment in Patients with Recurring Chronic Lymphocytic Leukemia*: *EUCT-2023-504599-10-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504599-10-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
464. CTIS 0000. *A multicenter, open-label, randomized, phase 2 study of venetoclax and azacitidine plus cusatuzumab versus venetoclax and azacitidine alone in newly diagnosed AML patients who are not candidates for intensive therapy*: *EUCT-2024-510991-19-00*. Oncoverity Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510991-19-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
465. CTIS 0000. *A Multicentre, Phase II, Open-label Study to Evaluate the Efficacy of Acalabrutinib in Combination with Venetoclax and Rituximab in Participants with Treatment Naïve Mantle Cell Lymphoma (TrAVeRse)*: *EUCT-2023-505205-16-00*. Astrazeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505205-16-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
466. CTIS 0000. *A MULTICENTRIC PHASE 2 STUDY OF VENETOCLAX AND AZACITIDINE FOR THE MANAGEMENT OF MOLECULAR RELAPSE/PROGRESSION IN ADULT NPM1-MUTATED ACUTE MYELOID LEUKEMIA. AML2521*: *EUCT-2023-510432-36-00*. Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510432-36-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
467. CTIS 0000. *A Phase 1 Study of PRT2527 as Monotherapy and in Combination with Zanubrutinib or Venetoclax in Participants with Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies*: *EUCT-2022-502672-23-00 / PRT2527-02*. Prelude Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502672-23-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
468. CTIS 0000. *A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-305 in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) or Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)*: *EUCT-2023-509270-37-00*. Loxo Oncology Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509270-37-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

469. CTIS 0000. *A Phase 1/2 Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Daily Intravenous of AB8939 in patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *EUCT-2024-516641-39-00*. AB Science (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516641-39-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
470. CTIS 0000. *A Phase 1/2, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Combination Therapy with Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *EUCT-2023-506110-43-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506110-43-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
471. CTIS 0000. *A phase 1/2a, first-in-human, open-label, multicenter, dose escalation study of MP0533 in patients with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS)*: *EUCT-2023-505259-39-00*. Molecular Partners AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505259-39-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
472. CTIS 0000. *A Phase 1b Study of Bleximenib in Combination with AML Directed Therapies for Participants with Acute Myeloid Leukemia Harboring KMT2A or NPM1 Alterations*: *EUCT-2023-506582-58-00*. Janssen - Cilag International (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506582-58-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
473. CTIS 0000. *A Phase 1b, Multicenter, Open-label Study of Acalabrutinib in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) or Venetoclax and Rituximab (VR) in Subjects with Mantle Cell Lymphoma*: *EUCT-2023-509353-31-00*. Acerta Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509353-31-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
474. CTIS 0000. *A Phase 1b/2 Study of IMGN632 as Monotherapy or Combination with Venetoclax and/or Azacitidine for Patients with CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia*: *EUCT-2024-514197-50-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514197-50-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
475. CTIS 0000. *A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3 X CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome*: *EUCT-2023-504828-25-00*. Genmab A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504828-25-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
476. CTIS 0000. *A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study of Venetoclax in Combination with Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *EUCT-2023-505659-27-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505659-27-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
477. CTIS 0000. *A Phase 2, prospective, multi-center intervention trial in patients with acute myeloid leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms unfit for intensive chemotherapy investigating a treatment combination including decitabine and venetoclax. ENABLE (vENetoclax plus decitAbine treatment in Blastic phase of myeLoproliferative nEoplasms). AML2420*: *EUCT-2023-510241-16-00*. Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510241-16-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
478. CTIS 0000. *A phase 3 multicenter, randomised, prospective, open-label trial of fixed-duration (12 cycles) venetoclax/ obinutuzumab vs. fixed-duration (15 cycles) venetoclax/ pirtobrutinib vs. MRD-guided venetoclax/ pirtobrutinib in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)/ small lymphocytic lymphoma (SLL) aiming to establish measurement of individual residual disease for adjustment of treatment duration to improve outcomes (CLL18/MOIRAI)*: *EUCT-2023-510294-34-00*. University Of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-

trials/?lang=en&EUCT=2023-510294-34-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
479. CTIS 0000. *A phase 3 multicentre, randomized, prospective, open-label trial of Ibrutinib monotherapy versus fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab versus fixed-duration Venetoclax plus Ibrutinib in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) - CLL17*: *EUCT-2022-500439-35-00*. University Of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500439-35-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
480. CTIS 0000. *A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) plus Venetoclax and Rituximab versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-322)*: *EUCT-2023-507698-16-00*. Loxo Oncology Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507698-16-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
481. CTIS 0000. *A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study of Bleximenib, Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Participants with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring KMT2ARearrangements or NPM1Mutations who are Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *EUCT-2024-520154-38-00*. Janssen Cilag International (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520154-38-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
482. CTIS 0000. *A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Sonrotoclax Plus Anti-CD20 Antibody Therapies Versus Venetoclax Plus Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma*: *EUCT-2024-517131-52-00*. BeOne Medicines AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517131-52-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
483. CTIS 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with t(11;14)-Positive Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *EUCT-2023-506112-40-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506112-40-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
484. CTIS 0000. *A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of BGB-16673 Compared to Investigator's Choice (Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab or Venetoclax Plus Rituximab Retreatment) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Previously Exposed to Both BTK and BCL2 Inhibitors*: *EUCT-2024-518893-15-00*. BeOne Medicines AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518893-15-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
485. CTIS 0000. *A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Sonrotoclax (BGB-11417) plus Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Venetoclax plus Acalabrutinib in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia*: *EUCT-2025-524366-21-00*. BeOne Medicines I GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-524366-21-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
486. CTIS 0000. *A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Sonrotoclax (BGB-11417) Plus Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia*: *EUCT-2023-506948-17-00*. BeOne Medicines AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506948-17-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
487. CTIS 0000. *A Phase I Study of BMS-986497 alone or in combination with Azacitidine (Aza) and Azacitidine plus Venetoclax (AZA+VEN) in relapsed or refractory (R/R) AML or MDS*: *EUCT-2024-519537-29-00*. Bristol-Myers Squibb Services Unlimited Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-

clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519537-29-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
488. CTIS 0000. *A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients (OAsIs)*: *EUCT-2024-516750-21-00*. Centre Hospitalier Universitaire De Nantes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516750-21-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
489. CTIS 0000. *A phase II trial of belimumab in combination with rituximab/venetoclax in patients with refractory or relapsed chronic lymphocytic leukemia*: *EUCT-2024-511474-68-00*. Universitaetsklinikum Tuebingen AöR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511474-68-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
490. CTIS 0000. *A Phase III Prospective, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of Acalabrutinib plus Venetoclax versus Venetoclax plus Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma*: *EUCT-2023-505866-27-00*. Astrazeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505866-27-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
491. CTIS 0000. *A phase I-II, multicentre, open label clinical trial to assess the safety and tolerability of the combination of low-dose cytarabine or azacitidine, plus Venetoclax and Quizartinib in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients aged equal or more than 60 years old ineligible for standard induction chemotherapy*: *EUCT-2024-519275-26-00*. Fundacion PETHEMA F. P. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519275-26-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
492. CTIS 0000. *A prospective, multicenter, phase II trial to assess the efficacy and safety of MRD-driven treatment with VEnetoclax and RItuximab combination in previously unTreated pAtients with chronic lymphocytic leukemia (VERITA PALG-CLL5 study)*: *EUCT-2024-518494-34-00*. Polish Adult Leukemia Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518494-34-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
493. CTIS 0000. *A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by Obinutuzumab (GA101), Zanubrutinib (BGB-3111) and Venetoclax (ABT-199) in patients with relapsed/refractory CLL - (CLL2-BZAG)*: *EUCT-2022-502201-16-00 / CLL2-BZAG*. University Of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502201-16-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
494. CTIS 0000. *A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Venetoclax and Obinutuzumab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR)/ Bendamustine and Rituximab (BR) in FIT Patients with previously untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) without DEL(17P) or TP53 Mutation*: *EUCT-2023-504036-17-00*. F. Hoffmann-La Roche AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504036-17-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
495. CTIS 0000. *A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of a Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) Versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients with CLL and Coexisting Medical Conditions*: *EUCT-2023-504034-22-00*. F. Hoffmann-La Roche AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504034-22-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
496. CTIS 0000. *A Prospective, Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase 3 Trial of Acalabrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax (GAVe) Compared to Obinutuzumab and Venetoclax (GVe) in Previously Untreated Patients with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): The CLL16-TRIAL OF THE GCLLSG*:

EUCT-2023-506414-46-00. University Of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506414-46-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

497. CTIS 0000. *A Prospective, Open-Label, Phase IIb/III Study to Evaluate the Risk of TLS and Optimization of the Initiation of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab or Acalabrutinib With Different Ramp-Up Periods in Previously Untreated Subjects with CLL*: *EUCT-2024-512147-23-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512147-23-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
498. CTIS 0000. *A randomized phase III, global, multicentre, open label clinical trial comparing Venetoclax Azacitidine and Quizartinib vs Venetoclax and Azacitidine in newly diagnosed acute myeloid leukemia patient´s ineligible for standard induction chemotherapy*: *EUCT-2025-522979-29-00*. Fundacion PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522979-29-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
499. CTIS 0000. *A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Patients Newly Diagnosed with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (Higher-Risk MDS)*: *EUCT-2023-507153-16-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507153-16-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
500. CTIS 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Treatment Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *EUCT-2024-513630-37-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513630-37-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
501. CTIS 0000. *A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Acalabrutinib (ACP-196) in Combination with Venetoclax with and without Obinutuzumab Compared to Investigator's Choice of Chemoimmunotherapy in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Without del(17p) or TP53 Mutation (AMPLIFY)*: *EUCT-2023-509349-11-00*. Acerta Pharma B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509349-11-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
502. CTIS 0000. *A Randomized, Open Label Phase 3 Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in combination with Azacitidine after allogeneic Stem Cell Transplantation in Subjects with Acute Myeloid Leukemia (AML) (VIALE-T)*: *EUCT-2023-507222-17-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507222-17-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
503. CTIS 0000. *A Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Galinpepimut-S (GPS) Maintenance Monotherapy Compared to Investigator's Choice of Best Available Therapy in Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Have Achieved Complete Remission After Second-Line Salvage Therapy*: *EUCT-2024-516405-23-00*. Sellas Life Sciences Group Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516405-23-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
504. CTIS 0000. *A Randomized, Open-label, Controlled, Phase 2 Study of Pevonedistat, Venetoclax, and Azacitidine Versus Venetoclax Plus Azacitidine in Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy Triple Combination of Pevonedistat and Venetoclax Plus Azacitidine in Adults With Acute Myeloid Leukemia Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy*: *EUCT-2024-515424-36-00/ Pevonedistat-2002*. Takeda Development Center Americas Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515424-36-00, abgerufen am:

22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
505. CTIS 0000. *A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)*: *EUCT-2023-503469-49-00*. Janssen - Cilag International (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503469-49-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
506. CTIS 0000. *A Randomized, Open-labelled, Multicenter Trial Evaluating Efficacy and Safety of A Reduced Venetoclax Exposure To Seven Days Versus Standard Continuous Venetoclax Exposure Combined With Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Induction (SEVENAZA)*: *EUCT-2025-521634-29-00*. Institut Gustave Roussy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521634-29-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
507. CTIS 0000. *A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study of Induction and Consolidation Chemotherapy With Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome With Excess Blasts-2*: *EUCT-2023-507518-28-00*. Universitaetsklinikum Ulm AöR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507518-28-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
508. CTIS 0000. *A SAFETY RUN-IN AND PHASE 2, OPEN-LABEL, MULTICENTRE, STUDY INVESTIGATING SAFETY, TOLERABILITY AND EFFECTIVENESS OF VENETOCLAX ADD IN COMBINATION AT FLUDARABINE, CYRATABINE AND IDARUBICINE IN INDUCTION THERAPY OF NEW ONSET NON-M3 ACUTE MYELOID LEUKEMIA. V-FIRST - AML1718*: *EUCT-2023-510517-26-00/ AML1718*. Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510517-26-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
509. CTIS 0000. *A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia*: *EUCT-2024-516294-78-00*. Taiho Oncology Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516294-78-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
510. CTIS 0000. *A Study Evaluating the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Venetoclax in Combination With Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab (R) and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone (CHP) in Participants With Untreated BCL-2 Immunohistochemistry (IHC)-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)*: *EUCT-2023-507497-40-00*. F. Hoffmann-La Roche AG, F. Hoffmann-La Roche AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507497-40-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
511. CTIS 0000. *A Study Evaluating Venetoclax in Combination With Azacitidine in Participants With Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS)*: *EUCT-2023-507154-32-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507154-32-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
512. CTIS 0000. *ABT-199 (Venetoclax) and Purine analogues as Novel Oral Drug Combination for Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (ApoAML)*: *EUCT-2024-510717-15-00*. Antwerp University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510717-15-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
513. CTIS 0000. *Administration of the BCL-2 antagonist, venetoclax, to promote apoptosis of HIV-infected cells and reduce the size of the HIV reservoir: An investigator-initiated phase I/IIb clinical trial in people living with HIV on antiretroviral therapy (The AMBER Study)*: *EUCT-2024-518873-32-00*. Region Midtjylland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518873-

32-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
514. CTIS 0000. *AML-NET : Acute Myeloid Leukemia treated with with NETrin Abs in combination with [AZACITIDINE + VENETOCLAX]*: *EUCT-2023-503408-10-00*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503408-10-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
515. CTIS 0000. *An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial*: *EUCT-2022-501522-38-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501522-38-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
516. CTIS 0000. *An International, Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL)*: *EUCT-2023-509976-40-00*. BeOne Medicines AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509976-40-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
517. CTIS 0000. *An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentch and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B)*: *EUCT-2023-506184-34-00*. F. Hoffmann-La Roche AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506184-34-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
518. CTIS 0000. *An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL)*: *EUCT-2024-517959-12-00*. Goethe University Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517959-12-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
519. CTIS 0000. *An Open-label Multicenter Rollover Study to Provide Continued Treatment to Participants Previously Enrolled in a RVU120 Clinical Study*: *EUCT-2025-521673-14-00*. Ryvu Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521673-14-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
520. CTIS 0000. *An Open-Label Phase I/II Study of Relatlimab (BMS-986016) with Nivolumab (BMS-936558) in Combination with 5-Azacytidine for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and in Combination with 5-Azacytidine and Venetoclax for Newly Diagnosed, Previously Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia Negative for NPM1 and IDH 1/2 Mutations Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy (AARON)*: *EUCT-2024-514948-89-00*. Klinikum der Universitaet Muenchen AöR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514948-89-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
521. CTIS 0000. *An open-label Phase I/IIa study to evaluate the safety and efficacy of CCS1477 as monotherapy and in combination in patients with advanced haematological malignancies*: *EUCT-2024-519498-20-00*. Cellcentric Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519498-20-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
522. CTIS 0000. *An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived organoids in patients with metastatic colorectal cancer*: *EUCT-2023-510092-62-00*. Oslo University Hospital HF (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510092-62-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

523. CTIS 0000. *An open-label, multicenter, roll-over study for patients who have completed a prior Novartis-sponsored sabatolimab (MBG453) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with sabatolimab*: *EUCT-2024-515281-14-00*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515281-14-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
524. CTIS 0000. *An open-label, single-arm, pilot study of Venetoclax in combination with 5 days Azacitidine in treatment-naïve subjects with acute myelogenous leukemia who are ≥18 years of age and not eligible for standard induction therapy (VENAZA-5S PILOT TRIAL)*: *EUCT-2022-501537-23-00*. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501537-23-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
525. CTIS 0000. *AVENHIR trial: Phase II study with safety run-in of Azacitidine (AZA) combined with Venetoclax (VEN) in patients with higher-risk Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)*: *EUCT-2024-514878-53-00*. Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514878-53-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
526. CTIS 0000. *AVO-CLL: a phase III multicenter, randomized, open-label, clinical trial comparing efficacy and safety of acalabrutinib in combination with obinutuzumab versus venetoclax in combination with obinutuzumab in the first-line treatment of newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia*: *EUCT-2023-508423-13-00*. Specjalistyczny Szpital Im. Dra Alfreda Sokolowskiego (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508423-13-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
527. CTIS 0000. *CA-4948-104: A Ph1 Study of Emavusertib in AML CR MRD+ Patients Currently Receiving Azacitidine and Venetoclax*: *EUCT-2023-505828-58-00*. Curis Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505828-58-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
528. CTIS 0000. *Combination treatment of Belantamab Mafodotin and Venetoclax in treatment of relapsed and refractory t(11;14) Multiple Myeloma (Phase I/IIa) _ The BELI(E)VE-Trial*: *EUCT-2024-511794-30-00*. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511794-30-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
529. CTIS 0000. *Efficacy of Venetoclax in combination with Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia*: *EUCT-2022-500574-34-00*. University Hospital Of Ulm AöR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500574-34-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
530. CTIS 0000. *FRONT-LINE VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB COMBINATION FOLLOWED BY VENETOCLAX OR VENETOCLAX AND ZANUBRUTINIB COMBINATION IN PATIENTS WITH RESIDUAL DISEASE: A MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) TAILORED TREATMENT FOR YOUNG PATIENTS WITH HIGH-RISK CLL. A phase 2 multicenter study (VIS trial) CLL2222*: *EUCT-2023-510431-11-00*. Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510431-11-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
531. CTIS 0000. *GFM-ONUVEN-MDS : A phase I/II, open-label, single arm, multicenter dose-finding study to assess the safety and preliminary efficacy of Oral Azacitidine CC-486 (ONUREG®) in combination with Venetoclax (VENCLYXTO®) in previously untreated higher-risk myelodysplastic syndromes ineligible for allogenic transplantation*: *EUCT-2024-514876-41-00*. Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514876-41-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.

532. CTIS 0000. *GLOASIS - A Phase II multicenter, open-label Study Evaluating Glofitamab in Combination With Venetoclax Plus Zanubrutinib Or Venetoclax alone in Subjects With Untreated Or Refractory high risk Mantle-Cell Lymphoma*: *EUCT-2023-506706-40-00*. Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506706-40-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
533. CTIS 0000. *HOVON 139 CLL: A prospective, open-label, multicenter randomized phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Gazyvaro (obinutuzumab) followed by obinutuzumab and venetoclax, followed by either standard venetoclax maintenance or MRD guided venetoclax maintenance in first-line patients with CLL and unfit for FCR-like regimens. (GIVE trial)*: *EUCT-2024-511048-22-00*. Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon) Stichting (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511048-22-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
534. CTIS 0000. *HOVON 141 CLL: A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ≥ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations*: *EUCT-2023-510557-42-00*. Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon) Stichting (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510557-42-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
535. CTIS 0000. *HOVON 158 CLL: First line treatment with VeNEtoclaX and ibruTinib induction followed by obinutuzumab intenSificaTion Exclusively in CLL/SLL Patients not in complete remission and/or with detectable bone marrow minimal residual disease (NEXT STEP trial)*: *EUCT-2022-502808-72-00*. Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon) Stichting (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502808-72-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
536. CTIS 0000. *HOVON 159 CLL: REtreatment with VEnetoclax and Acalabrutinib after venetoclax Limited duration (REVEAL) A prospective, multicenter, phase-II trial of venetoclax plus acalabrutinib in patients who have relapsed after first line venetoclax + anti-CD20 mAb treatment for chronic lymphocytic leukemia (CLL or SLL)*: *EUCT-2023-505449-18-00*. Haemato Oncology Foundation For Adults Netherlands (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505449-18-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
537. CTIS 0000. *HOVON 165 CLL: A prospective randomized phase I/II trial of venetoclax treatment (26 cycles) with 6 cycles or 12 cycles of epcoritamab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma*: *EUCT-2022-500305-40-00*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500305-40-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
538. CTIS 0000. *HOVON 171 AML: A single arm phase II trial to assess cobicistat boosted venetoclax in combination with azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are not considered candidates for intensive treatment regimens*: *EUCT-2023-505379-61-00*. Haemato Oncology Foundation For Adults Netherlands (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505379-61-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
539. CTIS 0000. *HOVON 173 AML: Ivosidenib and Azacitidine With or Without Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed IDH1-Mutated AML or MDS/AML Considered Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *EUCT-2024-512753-24-00*. Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon) Stichting (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512753-24-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
540. CTIS 0000. *HOVON 177: Randomized study to assess revumenib in combination with azacitidine + venetoclax in adult patients with newly diagnosed NPM1 mutated or KMT2A rearranged AML ineligible for*

intensive chemotherapy: *EUCT-2024-512733-32-00*. Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon) Stichting (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512733-32-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.

541. CTIS 0000. *IMPACT-AML: A RANDOMIZED PRAGMATIC CLINICAL TRIAL FOR RELAPSE OR REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKEMIA*: *EUCT-2024-514517-35-00*. Istituto Romagnolo Per Lo Studio Dei Tumori Dino Amadori IRST S.r.l. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514517-35-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
542. CTIS 0000. *Inhibiting the anti-apoptotic factor, BCL-2, at the time of ART initiation to promote apoptosis of HIV-infected cells and restrict the seeding of the HIV reservoir: An investigator-initiated randomised, controlled, open-label clinical trial (The INITIATE Study)*: *EUCT-2025-521841-26-00*. Region Midtjylland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521841-26-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
543. CTIS 0000. *International proof of concept therapeutic Stratification trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory HEMatological malignancies in children – sub protocol B*: *EUCT-2022-501866-22-00*. Princess Maxima Center For Pediatric Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501866-22-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
544. CTIS 0000. *LAMSA2020: "A phase II randomized study to assess the efficacy on outcome of Venetoclax combined with Cytarabine versus Idarubicin combined with Cytarabine administered as post-remission therapy to elderly patients with acute myeloid leukemia in first remission"*: *EUCT-2022-502392-37-00*. French Innovative Leukemia Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502392-37-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
545. CTIS 0000. *Lymph Node Microenvironment Modifications in Patients with CLL Treated with Venetoclax-based regimens*: *EUCT-2024-515938-32-00*. Ospedale San Raffaele S.r.l. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515938-32-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
546. CTIS 0000. *MAGIC AML - Multiarm, Multicenter, RAndomized, Molecularly-GuIded Controlled Trial of Personalized Treatment Strategy - of Acute Myeloid Leukemia*: *EUCT-2023-503394-37-00*. Medical University Of Lodz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503394-37-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
547. CTIS 0000. *MRD registry and multicenter, randomized controlled pragmatic trial of standard intensity versus reduced intensity consolidation treatment in MRD-negative patients with AML or CLL (RESOLVE trial)*: *EUCT-2024-512503-39-00*. Medizinische Hochschule Hannover (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512503-39-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
548. CTIS 0000. *Multicenter, Phase 3 Study of Venetoclax and Azacitidine as Maintenance Therapy for Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemotherapy (VIALE-M)*: *EUCT-2023-507221-42-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507221-42-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
549. CTIS 0000. *Multicohort Study to Customize Ibrutinib Treatment Regimens for Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia*: *EUCT-2023-504044-34-00*. Janssen - Cilag International (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504044-34-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

550. CTIS 0000. *OASIS II - A randomized phase II trial evaluating Ibrutinib plus CD20 Ab and Ibrutinib-Venetoclax plus CD20 Ab in patients with untreated mantle cell lymphoma*: *EUCT-2024-512634-15-00*. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512634-15-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
551. CTIS 0000. *Phase 1/2 Clinical Trial of S227928, an Anti-CD74 Antibody-Drug Conjugate Targeting MCL-1, as a Single Agent and in Combination with Venetoclax in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML), Myelodysplastic Syndrome (MDS)/AML, or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)*: *EUCT-2024-514356-33-00*. Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514356-33-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
552. CTIS 0000. *Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma*: *EUCT-2023-505347-38-00*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505347-38-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
553. CTIS 0000. *Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Studies Assessing Ziftomenib in Combination with Either Standard of Care Nonintensive (Venetoclax+Azacitidine) or Intensive (7+3) Therapy in Patients with Untreated NPM1 Mutated or KMT2A Rearranged Acute Myeloid Leukemia*: *EUCT-2025-521314-25-00*. Kura Oncology Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521314-25-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
554. CTIS 0000. *Phase 3 trial aimed at improving the overall survival of AML in adults aged 18 to 60 by comparing high-dose idarubicin with daunorubicin at induction, high-dose and intermediate-dose cytarabine at consolidation and mycophenolic acid as standard prophylaxis in the prevention of graft versus host disease in allograft patients in first complete remission after reduced conditioning: Backbone Inter-Group-1 (BIG-1) trial*: *EUCT-2024-516873-57-00*. Centre Hospitalier Universitaire D'Angers (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516873-57-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
555. CTIS 0000. *Phase II study of (early) combination salvage therapy with Venetoclax and intensified Decitabine in Relapsed/Refractory AML*: *EUCT-2022-502665-15-00*. Universitaetsklinikum Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502665-15-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
556. CTIS 0000. *PHASE II STUDY OF AZACITIDINE IN COMBINATION*: *EUCT-2023-510415-19-00*. Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510415-19-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
557. CTIS 0000. *Phase II study of standard of care therapy azacitidine (AZA) combined with venetoclax (VEN) and Tagraxofusp (TAG) in patients with higher-Risk chronic myelomonocytic Leukemia (CMML): the PATROL Study*: *EUCT-2024-511102-22-00*. GCP-Service International West GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511102-22-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
558. CTIS 0000. *Phase II study on Venetoclax (VEN) plus Decitabine (DEC) (VEN-DEC) for elderly (≥60 <75years) patients with newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) elegible for allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT)*: *EUCT-2024-518792-54-00*. Gruppo Italiano Per Il Trapianto Di Midollo Osseo Cellule Staminali Emopoietiche E Terapia Cellulare (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518792-54-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

559. CTIS 0000. *Phase-I/II trial for relapsed or refractory AML patients combining cytarabine and mitoxantrone with venetoclax (TUD-RELAX1-070)*: *EUCT-2024-514018-12-00*. Technische Universitaet Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514018-12-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
560. CTIS 0000. *Phase-I/II trial to assess the safety and efficacy of Venetoclax in addition to sequential conditioning with Fludarabine / Amsacrine / Ara-C (FLAMSA) + Treosulfan for allogeneic blood stem cell transplantation in patients with MDS, CMML or sAML*: *EUCT-2024-514688-24-00*. Heinrich-Heine-Universitaet Duesseldorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514688-24-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
561. CTIS 0000. *PLATFORM - A PLATFORM TRIAL, EVALUATING NEW DRUGS OR COMBINATION IN RELAPSED OR REFRACTORY PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMAS*: *EUCT-2024-514954-63-00*. LYSARC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514954-63-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
562. CTIS 0000. *Precision therapy versus standard therapy in Acute Myeloid Leukaemia and Myelodysplastic syndrome in elderly (PALM) – a phase II randomized clinical trial*: *EUCT-2023-509092-16-00 / PALM*. Akershus University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509092-16-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
563. CTIS 0000. *Preemptive treatment with venetoclax plus azacitidine in patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) with persistence or reappearance of measurable residual disease (MRD) after frontline chemotherapy and high-level MRD prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT)*: *EUCT-2024-510648-29-00*. Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510648-29-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
564. CTIS 0000. *PREVENE : Preemptive therapy with Venetoclax for high risk CLL stage A patients, a phase II trial of the FILO*: *EUCT-2024-513718-37-00*. French Innovative Leukemia Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513718-37-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
565. CTIS 0000. *Prospective randomized multicenter phase III trial of decitabine and venetoclax administered in combination with all-trans retinoic acid or placebo in patients with acute myeloid leukemia who are ineligible for induction chemotherapy - DECIDER-2 trial*: *EUCT-2023-507461-26-00*. Medical Center - University Of Freiburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507461-26-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
566. CTIS 0000. *Rituximab, bendamustine and cytarabine followed by venetoclax (V-RBAC) in high-risk elderly patients with mantle cell lymphoma (MCL)*: *EUCT-2024-511533-35-00*. Fondazione Italiana Linfomi Ets (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511533-35-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
567. CTIS 0000. *Safety and Feasibility of a Venetoclax- Augmented Treosulfan-Based Reduced Intensity Conditioning before Allogeneic Stem Cell Transplantation in AML, MDS/AML and higher risk MDS (Vestal)*: *EUCT-2025-521372-62-00*. Universitaetsklinikum Tuebingen AöR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521372-62-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
568. CTIS 0000. *Sequential Gilteritinib in Combination with Venetoclax and Azacitidine for Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutations Ineligible for Intensive Treatment (SEQUENCE)*: *EUCT-2023-507878-41-00*. Technische Universitat Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507878-41-00, abgerufen am:

22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
569. CTIS 0000. *Short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment, who do not fulfil IWCLL treatment criteria for treatment. A randomized study with extensive immune phenotyping*: *EUCT-2024-511072-33-00*. Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511072-33-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
570. CTIS 0000. *Single-centre Phase I/II study with dose escalation of tocilizumab in combination with venetoclax and azacitidine chemotherapy in patients with Acute Myeloid Leukaemia (AML): TOCIVENA*: *EUCT-2025-524725-41-00*. Centre Hospitalier Universitaire De Nantes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-524725-41-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
571. CTIS 0000. *STOP VEN-IPC 2024-001 DE-ESCALATION STUDY EVALUATING VENETOCLAX AND AZACITIDINE DISCONTINUATION IN AML RESPONDING PATIENTS*: *EUCT-2024-514112-28-00 / NCT06557421*. Institut Paoli Calmettes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514112-28-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
572. CTIS 0000. *Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Mosunetuzumab and a Combined Regimen of Mosunetuzumab and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia*: *EUCT-2022-501876-24-00*. F. Hoffmann-La Roche AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501876-24-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
573. CTIS 0000. *TAGVEN "Open label phase II study evaluating the efficacy and safety of the combination of tagraxofusp and venetoclax in treatment-naive blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients"*: *EUCT-2024-511003-42-00*. French Innovative Leukemia Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511003-42-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
574. CTIS 0000. *Tamibarotene in Combination with Venetoclax and Azacitidine in Previously Untreated Adult Patients Selected for RARA-positive AML Who are Ineligible for Standard Induction Therapy*: *EUCT-2024-510939-21-00*. Syros Pharmaceuticals Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510939-21-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
575. CTIS 0000. *Venetoclax after TKI to target persisting stem cells in CML*: *EUCT-2024-516214-38-00*. Friedrich-Schiller-Universitaet Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516214-38-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
576. CTIS 0000. *Venetoclax and delayed rituximab with ibrutinib consolidation aiming at undetectable minimal residual disease (uMRD) in treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)*: *EUCT-2024-514687-33-00*. Ospedale San Raffaele S.r.l. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514687-33-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
577. CTIS 0000. *Venetoclax and Dexamethasone in translocation (11;14) positive relapsed and refractory multiple myeloma (VICTORIA)*: *EUCT-2024-512731-74-00*. Lillebaelt Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512731-74-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
578. CTIS 0000. *Venetoclax as treatment of acute graft-versus-host disease in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a Phase-II dose escalation pilot study*: *EUCT-2025-520545-74-00*. Medical University Of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-

trials/?lang=en&EUCT=2025-520545-74-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
579. CTIS 0000. *Venetoclax in combination with the BTK inhibitor Ibrutinib and Rituximab or conventional chemotherapy (Bendamustine) and Ibrutinib and Rituximab in patients with treatment naive Mantle Cell Lymphoma not eligible for high dose therapy*: *EUCT-2022-501808-96-00*. Universitatsmedizin der Johannes Gutenberg-Universitat Mainz KöR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501808-96-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
580. CTIS 0000. *Venetoclax plus azacitidine versus standard intensive chemotherapy for patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) and NPM1 mutations eligible for intensive treatment (VINCENT)*: *EUCT-2024-515267-59-00 / TUD-VINC01-080*. Technische Universitaet Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515267-59-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
581. CTIS 0000. *VEN-R DASA-IPC 2022-067 Evaluation of DASATINIB monotherapy in acute myeloid leukemia patients refractory to VENETOCLAX-AZACITIDINE*: *EUCT-2023-505846-24-00 / IPC 2022-067*. Institut Paoli-Calmettes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505846-24-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
582. CTIS 0000. *VENTOGRAFT study: A phase I-II study to assess venetoclax + azacitidine and donor lymphocyte infusion in patients with MDS or AML in relapse after allo hematopoietic stem cell transplantation*: *EUCT-2024-514877-23-00*. Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514877-23-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
583. CTIS 0000. *VICTOR: Venetoclax or Intensive Chemotherapy for Treatment Of Favourable Risk Acute Myeloid Leukaemia: a molecularly guided phase 2 study*: *EUCT-2024-516116-19-00*. The University Of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516116-19-00, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
584. EU-CTR 0000. *A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi(…)*: *2019-003847-31 / ICT01-101*. Imcheck Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
585. EU-CTR 0000. *A Modular, Multipart, Multi-arm, Open-label, Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Tolerability of EP0042 Alone and in Combination with Anti-cancer Treatments in Patients with Advanced Malig(…)*: *2020-000168-53 / EP0042-101*. Ellipses Pharma Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000168-53, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
586. EU-CTR 0000. *A multicentric phase 2 study of venetoclax and azacitidine for the management of the molecular relapse/progression in adult NPM1- mutaded acute myeloid leukemia*: *2021-002361-17 / AML2521*. FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002361-17, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
587. EU-CTR 0000. *A Phase 1 and 2a open-label study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, immunogenicity and antitumor activity of LAVA-051 in patients with relapsed or refractory(…)*: *2020-004583-26 / LV2020-001*. LAVA Therapeutics N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004583-26, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

588. EU-CTR 0000. *A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies*: *2017-000439-14 / M13-833*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000439-14, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
589. EU-CTR 0000. *A Phase 1/2 Study of Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Subjects with Acute Myelogenous Leukemia Who Are ≥ 60 Years of Age and Who Are Not Eligible for Standard A(…)*: *2014-002610-23 / M14-387*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002610-23, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
590. EU-CTR 0000. *A Phase 1/2, Open-label, Dose-Escalation and Dose-Expansion Cohort Study of SNDX-5613 in Patients with Relapsed/Refractory Leukemias, Including Those Harboring an MLL/KMT2A Gene Rearrangement or Nu(…)*: *2020-004104-34 / SNDX-5613-0700*. Syndax Pharmaceuticals I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004104-34, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
591. EU-CTR 0000. *A phase 1/2a, first-in-human, open-label, multicenter, dose escalation study of MP0533 in patients with relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS)*: *2022-002432-31 / MP0533-CP101*. Molecular Partners AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002432-31, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
592. EU-CTR 0000. *A Phase 1/2a, Open-Label Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Orally Administered CA-4948(IRAK4i) as a Monotherapy in patients with Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome a(…)*: *2019-004839-23 / CA-4948-102*. Curis I. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004839-23, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
593. EU-CTR 0000. *A Phase 1b Dose Escalation Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Subjects with Treatment-Naïve Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS)*: *2016-001657-41 / M15-531*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001657-41, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
594. EU-CTR 0000. *A Phase 1b/2 Study of IMGN632 as Monotherapy or Combination with Venetoclax and/or Azacitidine for Patients with CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia*: *2019-002477-56 / IMGN632-0802*. ImmunoGen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002477-56, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
595. EU-CTR 0000. *A Phase 2, Open-Label, Single Arm, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of BST-236 as a Single Agent in Adults Unfit for Intensive Chemotherapy with Relapsed or Refractory Acute Mye(…)*: *2020-003400-13 / BST003*. Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003400-13, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
596. EU-CTR 0000. *A Phase 2, prospective, multi-center intervention trial in patients with acute myeloid leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms unfit for intensive chemotherapy investigating a treatment (…)*: *2020-006114-20 / AML2420*. FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006114-20, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.

597. EU-CTR 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Magrolimab versus Placebo in Combination with Venetoclax and Azacitidine in Newly Diagnosed, Prev(…)*: *2021-003434-36 / GS-US-590-6154*. Gilead Sciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003434-36, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
598. EU-CTR 0000. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Magrolimab in Combination with Azacitidine versus Physician's Choice of Venetoclax in Combination with Azacitidine or I(…)*: *2020-003949-11 / GS-US-546-5857*. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003949-11, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
599. EU-CTR 0000. *A Phase I/II Open-Label Study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of the Clever-1 Antibody Bexmarilimab in Combination with Standard of Care Therapy in Patients with Myelody(…)*: *2021-002104-12 / FP2CLI004*. Faron Pharmaceuticals Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002104-12, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
600. EU-CTR 0000. *A PHASE I/II, MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTI-ARM STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND PRELIMINARY ACTIVITY OF IDASANUTLIN IN COMBINATION WITH EITHER CHEMOTHERAPY OR VEN(…)*: *2018-004579-11 / GO40871*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004579-11, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
601. EU-CTR 0000. *A Phase I/II, Open-Label, Multicentre 2-Part Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AZD2811 as Monotherapy or in Combination in Treatment-Naïve or Relapsed/Refr(…)*: *2018-003857-73 / D6130C00003*. Astrazeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003857-73, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
602. EU-CTR 0000. *A phase Ib/II multi-arm study with venetoclax in combination with cobimetinib, and venetoclax in combination with idasanutlin in patients ≥ 60 years with relapsed or refractory acute myeloid leukem(…)*: *2015-003386-28 / GH29914*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003386-28, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
603. EU-CTR 0000. *A phase Ib/II open label dose confirmation, proof of concept study of siremadlin in combination with venetoclax plus azacitidine in unfit adult AML participants who responded sub-optimally to first(…)*: *2021-001165-21 / CHDM201I12201*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001165-21, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
604. EU-CTR 0000. *A phase II multi-center, single arm, safety and efficacy study of MBG453 in combination with azacitidine and venetoclax for the treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML) in adult patients unfit for(…)*: *2019-000439-14 / CMBG453C12201*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000439-14, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
605. EU-CTR 0000. *A phase II randomized study to assess the efficacy on outcome of Venetoclax combined with Cytarabine versus Idarubicin combined with Cytarabine administered as post-remission therapy to elderly pat(…)*: *2020-005866-32 / LAMSA2020*. FILO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005866-32, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.

606. EU-CTR 0000. *A phase II trial of belimumab in combination with rituximab/venetoclax in patients with refractory or relapsed chronic lymphocytic leukemia*: *2020-002622-87 / BeliVeR*. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002622-87, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
607. EU-CTR 0000. *A phase I-II, multicentre, open label clinical trial to assess the safety and tolerability of the combination of low-dose cytarabine or azacitidine, plus Venetoclax and Quizartinib in newly diagnos(…)*: *2020-000406-28 / VEN-A-QUI*. Fundación Pethema (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000406-28, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
608. EU-CTR 0000. *A prospective Phase I/IIa, open-label, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of oNKord®, an off-the-shelf, ex vivo-cultured allogeneic NK cell preparation, in subjects with acute my(…)*: *2019-003686-17 / WiNK*. Glycostem Therapeutics BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003686-17, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
609. EU-CTR 0000. *A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1(…)*: *2017-003133-28 / CLL2-BAAG*. Universität zu Köln (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
610. EU-CTR 0000. *A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine fol-lowed by obinutuzumab (GA101), zanubrutinib (BGB-3111) and ve-n(…)*: *2018-003270-27 / CLL2-BZAG*. Universität zu Köln B.1.2 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
611. EU-CTR 0000. *A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax) followed (…)*: *2014-000580-40 / CLL2-BAG*. University Of Cologne (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
612. EU-CTR 0000. *A randomized phase 3 trial of fludarabine/cytarabine/gemtuzumab ozogamicin with or without venetoclax in children with relapsed AML*: *2021-003212-11 / ITCC-101/APAL2020D*. Princess Máxima Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003212-11, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
613. EU-CTR 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Treatment Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemi(…)*: *2016-003900-30 / M16-043*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003900-30, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
614. EU-CTR 0000. *A Randomized, Open Label Phase 3 Study Evaluating Safety and Efficacy of Venetoclax in combination with Azacitidine after allogeneic Stem Cell Transplantation in Subjects with Acute Myeloid Leukemi(…)*: *2019-002621-30 / M19-063*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002621-30, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
615. EU-CTR 0000. *A Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Galinpepimut-S (GPS) Maintenance Monotherapy Compared to Investigator's Choice of Best Available Therapy in Subjects with*

Acute Myeloid (…): *2019-004134-42 / SLSG18-301*. Sellas Life Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004134-42, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.

616. EU-CTR 0000. *A Randomized, Open-label, Controlled, Phase 2 Study of Pevonedistat, Venetoclax, and Azacitidine Versus Venetoclax Plus Azacitidine in Adults With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Who Are Unf(…)*: *2019-003117-33 / Pevonedistat-2002*. Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003117-33, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
617. EU-CTR 0000. *A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study of Induction and Consolidation Chemotherapy With Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrom(…)*: *2020-004453-71 / AMLSG31-19*. University Hospital Ulm (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004453-71, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
618. EU-CTR 0000. *A Safety Run-in and phase II, open-label, multicentre, study investigating safety, tolerability and effectiveness of Venetoclax add in combination at Fludarabine, Cytarabine and Idarubicine in ind(…)*: *2018-000392-33 / AML1718*. FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000392-33, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
619. EU-CTR 0000. *A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia*: *2020-004772-18 / ASTX727-07*. Astex Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004772-18, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
620. EU-CTR 0000. *A single-arm, open-label, Phase II study of sabatolimab in combination with azacitidine and venetoclax in adult participants with high or very high risk myelodysplastic syndrome (MDS) as per IPSS-R(…)*: *2020-003669-21 / CMBG453B12203*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003669-21, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
621. EU-CTR 0000. *A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma*: *2017-001541-26 / M16-106*. AbbVie Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001541-26, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
622. EU-CTR 0000. *An Extension Study of Venetoclax for Subjects Who Have Completed a Prior Venetoclax Clinical Trial*: *2018-004356-38 / M19-388*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004356-38, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
623. EU-CTR 0000. *An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL)*: *2021-001384-25 / GMALL-BLIVEN*. Goethe-Universität, vertreten durch den Präsidenten, dieser vertreten durch die LKP (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001384-25, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
624. EU-CTR 0000. *An open-label, first-in-human, dose-escalation/expansion study of SAR443579 administered as single agent by intravenous infusion in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (R/R (…)*: *2021-004287-98 / TCD17197*. Sanofi-Aventis Recherche and Developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004287-98,

abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
625. EU-CTR 0000. *An open-label, multicenter, roll-over study for patients who have completed a prior Novartis-sponsored sabatolimab (MBG453) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatm(…)*: *2021-004422-30 / CMBG453B12206B*. Novartis Farmacéutica S. A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004422-30, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
626. EU-CTR 0000. *AN OPEN-LABEL, PHASE 1/2, FIRST IN HUMAN STUDY INVESTIGATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND EFFICACY OF NVG-111 IN SUBJECTS WITH RELAPSED/REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA (…)*: *2020-000820-20 / NVG111-101*. NovalGen Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000820-20, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
627. EU-CTR 0000. *Multicenter, Phase 3 Study of Venetoclax and Oral Azacitidine Versus Oral Azacitidine as Maintenance Therapy for Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Remission After Conventional Chemother(…)*: *2019-002217-19 / M19-708*. AbbVie Deutschland GmbH and Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002217-19, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
628. EU-CTR 0000. *Phase II study on Venetoclax (VEN) plus Decitabine (DEC) (VEN-DEC) for elderly (=60 <75years) patients with newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) elegible for allogeneic Stem Cell Transplant(…)*: *2020-002297-26 / NCT04476199*. GITMO GRUPPO ITALIANO PER IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO, CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE E TERAPIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002297-26, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
629. EU-CTR 0000. *Phase II study with safety run-in of Azacitidine (AZA) combined with Venetoclax (VEN) in patients with higher-risk Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)*: *2021-002007-35 / AVENHIR*. Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002007-35, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
630. EU-CTR 0000. *Phase III Multicenter Open-Label Randomized Trial to Evaluate Efficacy and Safety of CPI-613 in Combination with High Dose Cytarabine and Mitoxantrone (CHAM) Compared to High Dose Cytarabine and Mi(…)*: *2018-001588-22 / AML003*. Rafael Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001588-22, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
631. EU-CTR 0000. *Phase-I/II trial for relapsed or refractory AML patients combining cytarabine and mitoxantrone with venetoclax*: *2018-003025-28 / TUD-RELAX1-070*. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003025-28, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
632. EU-CTR 0000. *Phase-I/II trial to assess the safety and efficacy of Venetoclax in addition to sequential conditioning with Fludarabine / Amsacrine / Ara-C (FLAMSA) + Treosulfan for allogeneic blood stem cell tra(…)*: *2022-002435-66 / FLAMSAClax*. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf represented by the Coordinating Investigator (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002435-66, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
633. EU-CTR 0000. *Precision therapy versus standard therapy in Acute Myeloid Leukaemia and Myelodysplastic syndrome in elderly (PALM)*: *2020-005023-36 / PALM*. Akershus University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005023-36,

abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
634. EU-CTR 0000. *Tamibarotene in Combination with Venetoclax and Azacitidine in Previously Untreated Adult Patients Selected for RARA-positive AML Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy*: *2021-003910-38 / SY-1425-202*. Syros Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003910-38, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.
635. EU-CTR 0000. *The Nordic AML Group – LD-VenEx: PHASE II STUDY OF AZACITIDINE IN COMBINATION WITH LOW DOSE VENETOCLAX IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA (INCLUDING EXPLORATORY EVALUATION OF EX VIVO DRUG SENS(…)*: *2020-005461-14 / LD-VenEx*. Righospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005461-14, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
636. EU-CTR 0000. *TWO-STAGE, TWO-ARM, OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF VENETOCLAX IN COMBINATION WITH AZACYTIDINE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS SELECTED USING EX VIVO DRUG SENSITIVITY SCREENING*: *2019-003836-22 / FLG-V001*. HUS Helsinki University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003836-22, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A5.
637. EU-CTR 0000. *Venetoclax after TKI to target persisting stem cells in CML*: *2022-003069-39 / VARIANT*. Friedrich-Schiller-Universität Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003069-39, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
638. EU-CTR 0000. *Venetoclax or Intensive Chemotherapy for Treatment Of Favourable Risk Acute Myeloid Leukaemia: A Molecularly Guided Phase 2 Study*: *2020-000273-24 / RG_19-282*. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000273-24, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A3.
639. EU-CTR 0000. *Venetoclax plus Azacitidine versus Standard intensive Chemotherapy for Patients with newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) and NPM1 Mutations eligible for intensive Treatment (VINCENT)*: *2021-003248-26 / TUD-VINC01-080*. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003248-26, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A1.
640. EU-CTR 0000. *Wilms' tumor (WT1) antigen-targeted dendritic cell vaccination to prevent relapse in adult patients with acute myeloid leukemia: a multicenter randomized phase II trial*: *2012-001494-91 / CCRG12-001*. Antwerp University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001494-91, abgerufen am: 22.04.2026.
Ausschlussgrund: A2.

5.2 Stellungnahme Johnson&Johnson

Datum	15. Juni 2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib (Tibsovo®)
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Johnson & Johnson nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 1. Juni 2026 zum Wirkstoff Ivosidenib, angewendet 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-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Johnson & Johnson nimmt als im Indikationsgebiet der akuten myeloischen Leukämie forschendes Unternehmen Stellung.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 12 I.13	**Zur Eignung der Studie AGILE für die Nutzenbewertung** Zitat IQWiG *„In der Studie AGILE wurde eine Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Behandlung mit Placebo + Azacitidin verglichen. Die Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.* *….* *Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“* <u>Anmerkung</u>: Die Kombination aus Ivosidenib und Azacitidin wird in der aktuellen Leitlinie der DGHO als Mittel der ersten Wahl in der Erstlinie bei	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die vorliegenden Leitlinien nennen als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit einer neu diagnostizierten akuten AML, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommen, und eine lsocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation aufweisen, empfohlen (1). Die Leitlinienempfehlung der Kombination aus Ivosidenib und Azacitidin beruht auf den Ergebnissen der RCT AGILE, in der Ivosidenib und Azacitidin gegen Azacitidin verglichen wird (2). Neben der RCT VIALE-A für die Kombination aus Venetoclax und Azacitidin ist die Studie AGILE der Grund, warum eine HMA-Monotherapie heute nicht mehr vorrangig in der Leitlinie empfohlen wird (2, 3). Für Patienten mit lsocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation sind beide Kombinationen zweckmäßig. In der Erstbewertung der Studie AGILE durch den G-BA im Jahr 2023/2024 wurde die Aussagesicherheit ohne Einschränkung mit ‚Hinweis' bewertet (4-6). Es ist daher davon auszugehen, dass die Studie auch unter den Bedingungen einer Vollbewertung, insbesondere aufgrund des enormen Überlebensvorteils, mit einem Zusatznutzen bewertet worden wäre. Der Nutzenbeschluss in der vorliegenden Nutzenbewertung sollte zum Ausdruck bringen, dass die Studie AGILE einen zur Studie VIALE-A vergleichbaren Zusatznutzen zeigt. Die Studie AGILE sollte daher für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, vorrangig Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA; Azacitidin oder Decitabin). Nachrangig werden Venetoclax in Kombination mit LDAC (niedrig dosiertes Cytarabin) sowie die Monotherapien Azacitidin und Decitabin genannt. Die schriftliche Äußerung der DGHO empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, Venetoclax in Kombination mit einer HMA und Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin als gleichwertige Therapieoptionen. Auch im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sowie in der mündlichen Anhörung bestätigten die klinischen Experten den Stellenwert von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie Venetoclax in Kombination mit HMA als Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Referenzliste

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. *onkopedia-Leitlinie. Akute Myeloische Leukämie (AML). Stand: September 2025*. 2025 [abgerufen am: 12.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html.

2. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. *Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia*. N Engl J Med. 2022;386(16):1519-1531.

3. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. *Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia*. The New England journal of medicine. 2020;383(7):617-629.

4. 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*. 2023 [abgerufen am: 12.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6857/2023-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ivosidenib_D-954.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Amendment zur 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. Dossierbewertung vom 16. Oktober 2023. Datum des Amendments: 20. Dezember 2023*. 2023 [abgerufen am: 12.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7059/2024-01-18_Amendment-G-BA_Ivosidenib_D-954.pdf.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132-Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin). Vom 18. Januar 2024*. 2024 [abgerufen am: 12.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6410/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_BAnz.pdf.

5.3 Stellungnahme Otsuka Pharma GmbH

Datum	18.06.2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib/Tibsovo®
Stellungnahme von	*Otsuka Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Hintergrund:</u> Am 01.06.2026 wurde im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V die IQWiG-Bewertung Nr. 2251 zu Ivosidenib (Tibsovo®) veröffentlicht. Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH-1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind [1]. Die Marktzulassung von Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte bereits am 04.05.2023 [1]. Daraufhin durchlief Ivosidenib das Nutzenbewertungsverfahren zunächst als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) und wurde nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V kürzlich erneut bewertet. Bei der AML handelt es sich um eine Neoplasie hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen im Knochenmark, die bei ≥ 60-jährigen Patienten unter Best Supportive Care innerhalb von durchschnittlich nur 11 bis 20 Wochen zum Tod führt [2-4]. Im Verlauf einer AML verdrängen nicht regulär ausdifferenzierte myeloische Vorläuferzellen unterschiedliche Blutzelltypen der gesunden Hämatopoese und bewirken so einen Mangel an neutrophilen Granulozyten (Neutrophilen), Erythrozyten und Thrombozyten [2].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AML ist eine seltene Erkrankung, die mit einer altersstandardisierten Häufigkeit von 4,72 Neuerkrankungen je 100.000 Einwohner und Jahr auftritt [5]. Das Risiko einer Erkrankung steigt ab einem Alter von 55 Jahren stark an, wobei die Inzidenz der Erkrankung in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen am höchsten ist [5]. Während sich die Prognose jüngerer Patienten aufgrund therapeutischer Fortschritte in den vergangenen Jahren verbessert hat, ist die Prognose für ältere Patienten mit neu diagnostizierter AML weiterhin fast unverändert schlecht [2]. Die Aussichten auf eine erfolgreiche kurative Therapie und eine signifikante Verlängerung des Überlebens sinken mit zunehmendem Alter. Der therapeutische Bedarf ist im vorliegenden Anwendungsgebiet dementsprechend weiterhin hoch. Die IQWiG-Bewertung Nr. 2251 bezieht sich auf die Studie AG120-C-009 (AGILE), welche von der EMA hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib positiv bewertet wurde [6]. Bei der Studie AGILE handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde RCT, in die Patienten mit unbehandelter AML mit IDH1-R132-Mutation eingeschlossen wurden, für die eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet war. In der Studie AGILE wurden insgesamt 148 Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm Ivosidenib + Azaciditin und den Vergleichsarm Placebo + Azacitidin randomisiert [7].	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da der G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung die Kombinationstherapien Venetoclax + Decitabin und Venetoclax + Azacitidin als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) festlegte, erachtet das IQWiG die Studie AGILE für die Ableitung eines Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin als nicht relevant [7]. Die Otsuka Pharma GmbH (im Folgenden als Otsuka bezeichnet) äußert sich zur IQWiG-Bewertung Nr. 2251, da sie mit der Fixkombination Decitabin/ Cedazuridin (Inaqovi®) ebenfalls ein Produkt für die Behandlung Erwachsener mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt, in Deutschland eingeführt hat [8]. Otsuka nimmt im Folgenden Stellung zu den spezifischen Aspekten der zVT, der Herleitung der Zielpopulation und dem Aspekt der Lebensqualität im Kontext des palliativen Therapieregimes im Anwendungsgebiet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

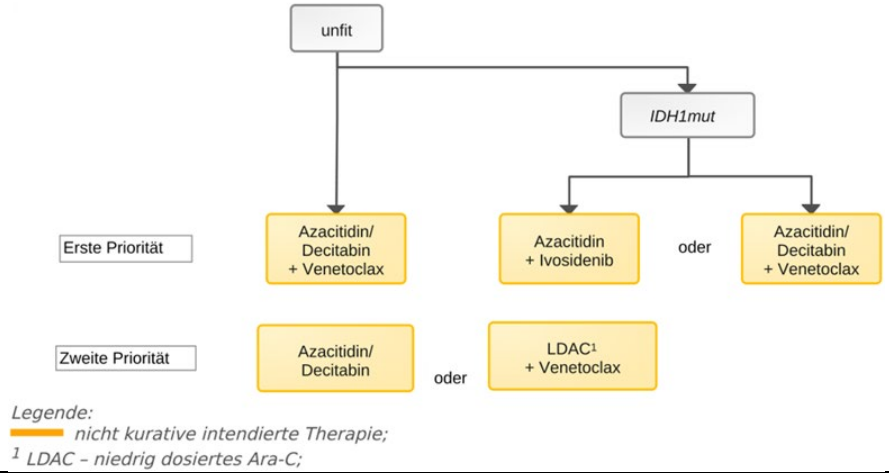
Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten I.8/I.9	**<u>Anmerkung zur zVT:</u>** Zur zVT äußert sich das IQWiG wie folgt: *„Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt [neben Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin] zusätzlich eine Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin sowie Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin als mögliche Vergleichstherapien.“* *„Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die aktuellen Leitlinien empfehlen – neben Ivosidenib + Azacitidin – die Kombination aus Venetoclax mit Azacitidin bzw. mit Decitabin als primäre Behandlungsoption für unfitte / ältere Patientinnen und Patienten mit IDH1-mutierter, unbehandelter AML. Eine Monotherapie mit Azacitidin bzw. Decitabin wird als nachrangige Option eingestuft. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.“*	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Stellungnahme</u> Otsuka teilt die Einschätzung des G-BA und des IQWiG zur Bestimmung von Venetoclax + Decitabin und Venetoclax + Azacitidin als zweckmäßige Vergleichstherapien für Ivosidenib + Azacitidin in der Behandlung Erwachsener mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist. **<u>Begründung</u>** Unter Berücksichtigung nationaler, wie auch internationaler Leitlinien und Empfehlungen ergeben sich für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, vorrangig Kombinationstherapien mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA, hier: Decitabin oder Azacitidin) + Venetoclax, und bei Vorliegen einer IDH1-R132-Mutation alternativ eine Therapie mit Ivosidenib + Azacitidin [2, 9-11]. Deutsche und internationale Leitlinien unterscheiden Patienten vor allem danach, ob eine Therapie mit einer Venetoclax-Kombination für sie möglich ist oder nicht. Für Patienten, bei denen eine Venetoclax-Kombination nicht (mehr) möglich ist, kann eine HMA-Monotherapie erwogen werden. Einhellig betonen die Leitlinien jedoch die therapeutische Überlegenheit der Decitabin bzw.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die vorliegenden Leitlinien nennen als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, vorrangig Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA; Azacitidin oder Decitabin). Nachrangig werden Venetoclax in Kombination mit LDAC (niedrig dosiertes Cytarabin) sowie die Monotherapien Azacitidin und Decitabin genannt. Unabhängig vom Mutationsstatus werden die Venetoclax-haltigen HMA-Kombinationstherapien gegenüber den Monotherapien bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, in den

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Azacitidin + Venetoclax Kombinationstherapie gegenüber einer HMA-Monotherapie [2, 9, 10]. Die unterschiedliche Priorisierung von HMA + Venetoclax Kombinationstherapien und HMA-Monotherapien in der Behandlung erwachsener Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, kann dem aktuellen Therapiealgorithmus der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie entnommen werden (Abbildung 1)  *Legende:* *nicht kurative intendierte Therapie;* *¹ LDAC – niedrig dosiertes Ara-C;*	vorliegenden Leitlinien bevorzugt empfohlen. Die vorliegenden systematischen Reviews zeigen einen Vorteil der Venetoclax-haltigen Kombinationstherapien gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten mit AML. Die schriftliche Äußerung der DGHO empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, Venetoclax in Kombination mit einer HMA und Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin als gleichwertige Therapieoptionen. Auch im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sowie in der mündlichen Anhörung bestätigten die klinischen Experten den Stellenwert von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie Venetoclax in Kombination mit HMA als Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Entsprechend der klinischen Stellungnehmer werden HMA-Monotherapien lediglich eingesetzt, wenn eine Kombinationstherapie nicht möglich ist.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abbildung 1: Therapie-Optionen für die Primärtherapie von Patienten mit AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist („unfit“) mit Stand: September 2025 [2]	
Seiten II.10/II.11	**<u>Anmerkung zur Herleitung der Zielpopulation:</u>** Zur Herleitung der Zielpopulation äußert sich das IQWiG wie folgt: *„Das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch überwiegend nachvollziehbar.“* *„Die Neuerkrankungsrate der AML aus der Publikation des ZfKD umfasst auch den ICD10-Diagnosecode C92.4, die akute Promyelozytenleukämie, die gemäß G-BA nicht als vom Anwendungsgebiet umfasst angesehen wird (siehe Abschnitt II 1.1). Die vom pU im nächsten Schritt daraus abgeleitete Patientenzahl kann somit geringfügig überschätzt sein, obschon die Inzidenzrate vom ZfKD als vorläufig gekennzeichnet ist und damit noch ansteigen könnte.“* *„Insgesamt sind die in diesem Verfahren vorgelegten Patientenzahlen gegenüber dem Vorgängerverfahren zu Ivosidenib aus 2023 vorzuziehen, da die Datenbasis für die Inzidenzen etwas aktueller und umfangreicher ausfällt sowie die Quelle zum Anteil*	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, repräsentativer ausfällt." **Stellungnahme** Otsuka stimmt der vom pU in diesem Verfahren vorgelegten Herleitung der GKV-Zielpopulation wie auch dessen Bewertung durch das IQWiG grundsätzlich zu. **Begründung** Da die epidemiologischen Maßzahlen für die AML im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland für 2021 – 2023" [12] inklusive Fallzahlen der nicht vom Anwendungsgebiet umfassten akuten Promyelozytenleukämie erhoben wurden, teilt Otsuka die Einschätzung des IQWiG, dass die Obergrenze der Inzidenzrate der AML-Neuerkrankungen überschätzt ist. Wie auch das IQWiG erachtet Otsuka die Publikation von Baden et al. [5] als adäquate Quelle zur Bestimmung der durchschnittlichen Inzidenzrate der AML-Neuerkrankungen. Die Prognose für Patienten mit AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, ist noch immer sehr schlecht (die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ≥ 75 Jahre beträgt lediglich 6,8 % [5]). Otsuka stimmt dem pU dahingehend zu, dass die Prävalenz weitestgehende der Inzidenz entspricht und die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die im Vergleich zur Erstbewertung von Ivosidenib höher ausfallen. Insbesondere ist die Datenbasis für die Inzidenzen aktueller sowie umfangreicher und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, stammt aus einer repräsentativeren Quelle. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientenzahlen ist rechnerisch und methodisch überwiegend nachvollziehbar. Einzelne Herleitungsschritte sind zwar mit Unsicherheiten behaftet, insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der angegebenen Spanne zu erwarten ist.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berechnung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet basierend auf der Inzidenz somit adäquat ist.	
Seite II.6	**<u>Anmerkung zur Lebensqualität:</u>** Zu den Therapiezielen äußert sich das IQWiG wie folgt: *„Der pU verweist für Patientinnen und Patienten mit AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, als Therapieziel auf die Verlängerung der Lebensdauer bei hoher Lebensqualität und guter Verträglichkeit.“* **<u>Stellungnahme</u>** Die Behandlung von Patienten mit AML, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, ist größtenteils palliativ ausgerichtet. Somit besteht das Therapieziel in einer Verlängerung der Überlebensdauer bei bestmöglicher Reduktion der Therapiebelastung und Aufrechterhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität. Ivosidenib ist täglich oral einzunehmen und leistet aufgrund der oralen Applikationsform einen wichtigen Beitrag zum Erhalt der Selbstbestimmung betroffener Patienten. Der Wirkstoff wird laut Fachinformation jedoch in Kombination mit parenteral verabreichtem Azacitidin (an den Tagen 1-7 eines jeden 28-Tage-Zyklus) angewendet [1]. Insofern geht eine Ivosidenib + Azacitidin Kombinationstherapie durch die Vielzahl an arzneimittelbezogenen	Die Ausführungen werden zur Kennntnis genommen.

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Arztbesuchen mit einer erhöhten Therapiebelastung für Patienten einher. **<u>Begründung</u>** Orale Therapien fördern den Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität und Selbstbestimmung von Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist. Die Behandlung mit oralen Therapien kann zu Hause erfolgen und senkt aufgrund der Reduktion arzneimittelbezogener Arztbesuche das Risiko nosokomialer Infektionen, dem Patienten mit AML bei Klinik- und Arztbesuchen ausgesetzt sind. Das Immunsystem von Patienten mit AML ist durch ihre Erkrankung wie auch die Therapie bedeutend geschwächt, sodass nosokomiale Infektionen einen schweren oder tödlichen Verlauf nehmen können [13]. Dies gilt insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass es sich bei Patienten im Anwendungsgebiet um Patienten höheren Alters (> 75 Jahre) oder mit erheblichen Komorbiditäten handelt. Für die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet mit einer Ivosidenib + Azacitidin Kombinationstherapie, wie auch anderen vorrangigen Therapieoptionen (Venetoclax + Decitabin und Venetoclax + Azacitidin), fallen für die parenterale Verabreichung einer HMA in jedem 28-Tage-Behandlungszyklus bis zu sieben arzneimittelbezogene Arztbesuche an [14, 15]. Dies führt zu einer erheblichen Therapiebelastung der Patienten und wirkt sich	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	disruptiv auf den Alltag, die Lebensqualität und das soziale Leben von Patienten und pflegenden Angehörigen aus. Der therapeutische Bedarf an rein oralen Therapien mit zum Therapiestandard vergleichbarer Wirksamkeit und gleichzeitig weniger therapiebedingten, einschneidenden Einschränkungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet somit weiterhin hoch.	

Literaturverzeichnis

1. Les Laboratoires Servier (2023): Tibsovo® 250 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2026 [Zugriff: 30.03.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2025): Onkopedia Leitlinien: Akute Myeloische Leukämie (AML), Stand: September 2025. [Zugriff: 16.06.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html.
3. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, et al. (1989): On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. J Clin Oncol; 7(9):1268–74.
4. Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, Casini M, Cerri R, Crugnola M, et al. (2004): Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. Haematologica; 89(3):296–302.
5. Baden D, Wolgast N, Altrock PM, Steinhäuser S, Voran J, Beder T, et al. (2025): Epidemiology, survival, and treatment of acute myeloid and lymphoblastic leukaemia in Germany: a nationwide population-based registry analysis. Lancet Reg Health Eur; 59:101503.
6. European Medicines Agency (EMA) (2023): Assessment report - Tibsovo. [Zugriff: 03.06.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/assessment-report/h-5936-par_en.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2026): IQWiG-Berichte – Nr. 2251: Ivosidenib (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 03.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9661/2026-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivosidenib_D-1304.pdf.
8. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B. V. (2023): Inaqovi 35 mg/100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2025 [Zugriff: 14.08.2025]. URL: http://www.fachinfo.de.
9. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. (2022): Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood; 140(12):1345–77.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): NCCN Guidelines, Version 3.2026, Acute Myloid Leukemia. [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
11. Sekeres MA, Mattison R, Artz A, Baer MR, Chua CC, Demichelis-Gomez R, et al. (2026): American Society of Hematology 2025 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. Blood Adv; 10(6):1897–928.
12. Robert Koch Institut (RKI) (2025): Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. [Zugriff: 09.01.2026]. URL:

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.

13. Rolston KVI (2015): Kapitel 1: Infections in Patients with Acute Leukemia. In: Infections in Hematology; Springer-Verlag Berlin Heidelberg:S3-23.

14. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2008): VIDAZA® 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.

15. Janssen-Cilag International NV (2012): Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.

5.4 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	19.06.2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib (Tibsovo®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinweis: In dieser Stellungnahme wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Alle Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Juni 2026 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Ivosidenib (Tibsovo®) (Servier Deutschland GmbH) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 2251) (1). Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 2251 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind (1). Ivosidenib wird dabei in Kombination mit Azacitidin angewendet (2). Ivosidenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Bei dem vorliegenden Verfahren handelt es sich um eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze. Im initialen Nutzenbewertungsverfahren unter den Bedingungen für Orphan Drugs (Vorgangsnummer 2023-07-15-D-954 mit Beschluss vom 18.01.2024) hat der G-BA für Ivosidenib + Azacitidin bereits einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt (4). Dieser Beschluss beruhte auf der multizentrischen, doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie AGILE, in der für Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile, insbesondere im Gesamtüberleben, gezeigt	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurden. Damit lagen bereits zu diesem Zeitpunkt robuste und klinisch aussagekräftige Daten der höchsten Evidenzstufe vor. Zu diesem Zeitpunkt wurde aufgrund des Orphan-Drug-Status formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt. Allerdings hat der G-BA in einem Beratungsgespräch mit dem pharmazeutischen Unternehmer am 13. April 2022, für den Fall des Überschreitens der Umsatzschwelle, folgende zVT bestimmt (3,5): • Azacitidin B. oder • Decitabin C. oder • Glasdegib + niedrig dosiertes Cytarabin D. oder • Venetoclax + Azacitidin E. oder • Venetoclax + Decitabin Damit war Azacitidin als Monotherapie Teil der vom G-BA festgelegten zVT im Anwendungsgebiet von Ivosidenib + Azacitidin.	
Im aktuellen Verfahren hat der G-BA die zVT zwei Monate vor Beginn des Verfahrens, zu Januar 2026, angepasst. Die aktuelle zVT lautet nun wie folgt (6):	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin bestimmt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Venetoclax + Azacitidin F. oder • Venetoclax + Decitabin Azacitidin als Monotherapie ist damit nicht mehr Bestandteil der zVT. Das IQWiG bewertet die Studie AGILE aufgrund dieses Umstands nicht mehr als bewertungsrelevant und bewertet mangels vorgelegter Daten gegenüber der aktuellen zVT den Zusatznutzen als „nicht belegt“ (1). Aus Sicht von AbbVie ist dies bedauerlich. Die Studie AGILE stellt heute nach wie vor Evidenz der höchsten Evidenzstufe dar und zeigt robuste und valide Ergebnisse. Es kann davon ausgegangen werden, dass die kurzfristige Anpassung der zVT vor Verfahrensbeginn dem pharmazeutischen Unternehmer kaum realistische Möglichkeiten ließ, in der verfügbaren Zeit Evidenz gegenüber der aktualisierten zVT nach Vorgaben der Nutzenbewertung aufzubereiten oder gar zu generieren. AbbVie spricht sich dafür aus, dass Evidenz, die im Rahmen der initialen Bewertung unter den Bedingungen für Orphan Drugs bereits zu einer Quantifizierung des Zusatznutzens geführt hat, auch im Rahmen der Bewertung nach Überschreiten der Umsatzschwelle angemessen berücksichtigt wird.	Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse aus der Studie AGILE vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens unterschiedliche indirekte Vergleiche nach Bucher von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin gegenüber Venetoclax in Kombination mit Azacitidin über den Brückenkomparator Azacitidin in Kombination mit Placebo vor. Hierfür wurden die Studie AGILE auf der Interventionsseite und die Studie VIALE-A auf der der Vergleichsseite eingeschlossen. Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die vorgelegten indirekten Vergleiche werden insgesamt als nicht geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Somit liegen insgesamt keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine IDH-R132-Mutation aufweisen und nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen, gegenüber der für den vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist somit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ivosidenib (akute myeloische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A26-19, Version: 1.0, Stand: 27.05.2026, IQWiG-Berichte – Nr. 2251 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9661/2026-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivosidenib_D-1304.pdf. 2026 June [Zugriffsdatum: 1. Juni 2026].

2. Servier Deutschland GmbH. Fachinformation (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS), Tibsovo® 250 mg Filmtabletten 2026. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten. [Zugriffsdatum: 12. Juni 2026].

3. Servier Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ivosidenib (TIBSOVO®). Modul 1 - Zusammenfassung der Aussagen im Dossier 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9652/2026_02_27_Modul1_Ivosidenib.pdf. [Zugriffsdatum: 12. Juni 2026].

4. 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) Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132- Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin) 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10146/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_TrG.pdf. 2024 Jan [Zugriffsdatum: 12. Juni 2026].

5. Servier Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ivosidenib (Tibsovo®). Modul 1 - Zusammenfassung der Aussagen im Dossier 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6843/2023_07_13_Modul1_Ivosidenib.pdf. [Zugriffsdatum: 12. Juni 2026].

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9395/2026-03-01_Informationen-zVT_Ivosidenib_D-1304.pdf. [Zugriffsdatum: 12. Juni 2026].

5.5 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	17. Juni 2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib/Tibsovo®
Stellungnahme von	*Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u> Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Juni 2026 eine Dossierbewertung des IQWiG zu Ivosidenib (Tibsovo®) im Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit IDH1-R132-Mutation veröffentlicht, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin ist als Orphan Drug zugelassen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde im Erstverfahren auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, placebo-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie AGILE bewertet. Diese verglich Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin gegenüber Placebo in Kombination mit Azacitidin. Der G-BA stellte im Erstverfahren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen fest. Ausschlaggebend war insbesondere der Vorteil im Gesamtüberleben, der vor dem Hintergrund der schlechten Prognose im Anwendungsgebiet als erhebliche Verbesserung bewertet wurde. Auch die DGHO betrachtete Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin in der mündlichen Anhörung als neuen Standard im Versorgungsalltag bei AML-Patientinnen und -Patienten mit IDH1-Mutation.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<u>Engführung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht gerechtfertigt</u>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Erstverfahren galt aufgrund des Orphan-Drug-Status der Zusatznutzen von Ivosidenib als belegt. Dennoch legte der pU vergleichende Daten gegenüber Placebo in Kombination mit Azacitidin vor. Der G-BA bestimmte folgende zVT: **Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin.** Der Zusatznutzen wurde vom pU gegenüber Azacitidin nachgewiesen. Auf dieser Grundlage beschloss der G-BA einen erheblichen Zusatznutzen. Im aktuellen Verfahren definiert der G-BA die zVT für dasselbe Anwendungsgebiet hingegen enger, nämlich ausschließlich als: **Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin.** Noch im Nutzenbewertungsverfahren zu Decitabin/Cedazuridin (Inaqovi®) im Jahr 2024 (Vorgangsnummer: 2024-03-01-D-1030) hat der G-BA im vergleichbaren Anwendungsgebiet weiterhin die breitere zVT herangezogen. Seitdem wurden keine weiteren Wirkstoffe im Anwendungsgebiet zugelassen. Auch ein Paradigmenwechsel im Behandlungsregime ist nicht erkennbar. Nach § 6 Abs. 3 AM.NutzenV ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.	In der Gesamtschau bestimmt der G-BA für Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, Venetoclax in Kombination mit Azacitidin und Venetoclax in Kombination mit Decitabin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien. Die vorliegenden Leitlinien nennen als Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, vorrangig Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In den online verfügbaren Informationen des G-BA zur Herleitung der zVT werden bei der Leitlinienrecherche die amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und die kanadische Alberta-Health-Services (AHS) Leitlinien statt der DGHO- und der europäischen European LeukemiaNet (ELN) Leitlinien herangezogen. Diese bilden jedoch weder S3-Leitlinienempfehlungen noch den deutschen Versorgungsalltag ab. Aus Sicht des BPI sollten insbesondere die deutschen DGHO- sowie die europäischen ELN-Leitlinien bzw. Empfehlungen zur Ableitung der zVT berücksichtigt werden. Diese stützen explizit das Festhalten an der breiteren zVT. Die aktuellen DGHO-Leitlinien zeigen, dass hypomethylierende Monotherapien bei älteren beziehungsweise nicht intensiv therapiefähigen AML-Patienten nach wie vor eine relevante Therapieoption darstellen und den gleichen Stellenwert haben, wie in den vorherigen Versionen der Leitlinie. Gleichzeitig wird dort ausdrücklich auf die Notwendigkeit individualisierter Therapieentscheidungen hingewiesen. Dies betrifft insbesondere Patienten mit Komorbiditäten, eingeschränkter Fitness oder erhöhtem Risiko therapieassoziierter Komplikationen[i]. Die aktuellen europäischen ELN-Empfehlungen zur genetischen Risikoklassifikation von 2024 nennen die etablierten Therapieoptionen für Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind: HMA-Monotherapie, HMA in Kombination mit Venetoclax sowie Azacitidin und Ivosidenib[ii].	(HMA; Azacitidin oder Decitabin). Nachrangig werden Venetoclax in Kombination mit LDAC (niedrig dosiertes Cytarabin) sowie die Monotherapien Azacitidin und Decitabin genannt. Unabhängig vom Mutationsstatus werden die Venetoclax-haltigen HMA-Kombinationstherapien gegenüber den Monotherapien bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, in den vorliegenden Leitlinien bevorzugt empfohlen. Die vorliegenden systematischen Reviews zeigen einen Vorteil der Venetoclax-haltigen Kombinationstherapien gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten mit AML. Die schriftliche Äußerung der DGHO empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML und einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, Venetoclax in Kombination mit einer HMA und Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin als gleichwertige Therapieoptionen. Auch im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sowie in der mündlichen Anhörung bestätigten die klinischen Experten den Stellenwert von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie Venetoclax in Kombination mit HMA als Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Entsprechend der klinischen Stellungnehmer werden HMA-Monotherapien lediglich eingesetzt, wenn eine Kombinationstherapie nicht möglich ist.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die klinische Heterogenität der betroffenen AML-Patienten sowie die bestehende Versorgungsrealität sollte bei der Wahl der zVT angemessen berücksichtigt werden. Gerade bei seltenen molekular definierten Patientengruppen ist es von besonderer Bedeutung, dass therapeutische Vielfalt und individualisierte, unterschiedliche Therapieentscheidungen weiterhin gleichermaßen zweckmäßig sein können und sachgerecht abgebildet werden. Mit der ausschließlichen Benennung der Venetoclax-Kombinationstherapien als geeigneter zVT und dem Ausschluss der Therapiealternativen ist es nicht möglich die gesamte Patientenpopulation abzubilden.	
AGILE Studie geeignet zur Ableitung des Zusatznutzens Aufgrund der dargestellten zVT-Diskussion liegt mit der AGILE-Studie aus Sicht des BPI weiterhin eine relevante und geeignete Studie zur Ableitung des Zusatznutzens vor. In die AGILE-Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter IDH1-mutierter AML eingeschlossen, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet waren und somit dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen. Die Patientinnen und Patienten erhielten randomisiert entweder Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin oder Placebo in Kombination mit Azacitidin. Damit erfolgte der Vergleich auf Basis einer im Anwendungsgebiet weiterhin relevanten Therapieoption.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bereits im Erstverfahren hat der G-BA auf Grundlage dieser Studie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beschlossen. Die Therapiesituation hat sich seitdem nicht in einer Weise verändert, dass die Relevanz der AGILE-Studie infrage gestellt wäre. Die Einschätzung, es liege „keine relevante Studie“ vor, ist daher nicht nachvollziehbar. Vielmehr bleibt die AGILE-Studie geeignet, patientenrelevante Effekte von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin abzubilden und einen Zusatznutzen abzuleiten.	Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

[i] DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. (2025). Akute myeloische Leukämie (AML) (Onkopedia Leitlinien), verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html#ID0EKBBG (letzter Zugriff: 17. Juni 2026)

[ii] Döhner, H., DiNardo, C. D., Appelbaum, F. R., Craddock, C., 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., Röllig, C., Sierra, J., Stein, E. M., Tallman, M. S., Tien, H.-F., … Löwenberg, B. (2024). Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: The 2024 ELN recommendations. Blood, 144(21), 2169–2173. https://doi.org/10.1182/blood.2024025409

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.6 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.06.2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib (Tibsovo)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2026 eine Nutzenbewertung zu Ivosidenib (Tibsovo) von Servier Deutschland GmbH veröffentlicht. Ivosidenib ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin fest. Die vorgelegte randomisierte-kontrollierte Studie wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, da der Vergleich nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspräche. Aus diesem Grund sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ivosidenib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

-

5.7 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. Juni 2026
Stellungnahme zu	Ivosidenib
Stellungnahme	*DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Diese erneute Nutzenbewertung von Ivosidenib (Tibsovo®) wird nach Überschreiten der gesetzlich vorgeschriebenen Umsatzgrenze durchgeführt. Ivosidenib ist zugelassen in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML) und Nachweis einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ivosidenib

<table>
<tr><th rowspan="2">Subgruppe</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-Sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td>keine</td><td>Venetoclax + Azacitidin oder
Venetoclax + Decitabin</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table>

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- 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.
- 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 als erste Priorität.

</td><td>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

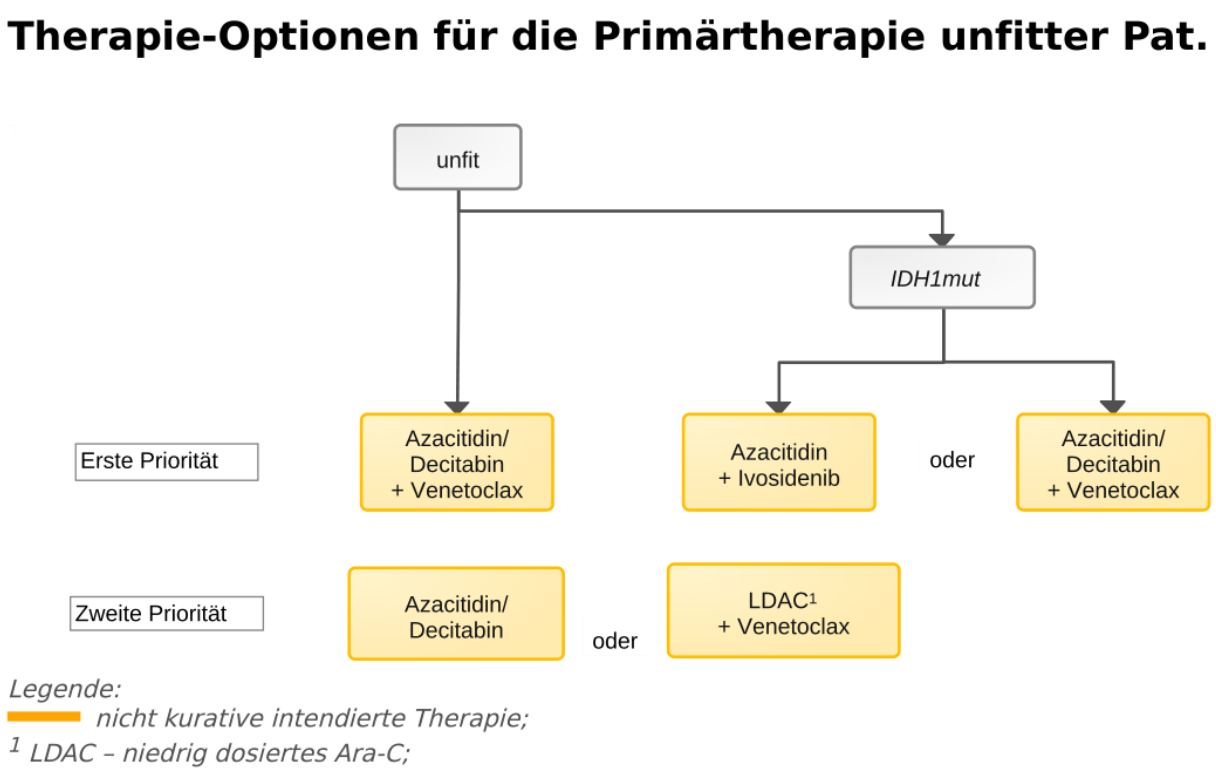
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Alternativ kann eine hypomethylierende Substanz (HMA), d.h. 5-Azacitidin oder Decitabin allein eingesetzt werden kann, wenn eine Venetoclax-Kombination nicht möglich ist. • Die Daten haben sich gegenüber der ersten Nutzenbewertung nicht geändert. Azacitidin + Ivosidenib führte gegenüber Azacitidin zur Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (HR 0,33) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,46). Die projizierte Überlebensrate nach 2 Jahren lag bei etwa 50% und mehr als doppelt so hoch als im Kontrollarm. • 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. • Daten zur Lebensqualität sind aufgrund der sehr kurzen Behandlungsdauer im Kontrollarm methodisch schwer auswertbar. 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.	
2. Einleitung 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.	Die weiteren einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Stand des Wissens Bei Pat. mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF <30%), ECOG ≥3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Zytogenetik (unfit, fragil oder frail) besteht das 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.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Abbildung 31: Therapieoptionen für die Primärtherapie unfitter Pat. [2]



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].

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].

Stellungnehmer: DGHO

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

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].

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].

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.

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.

Tabelle 2: Ivosidenib bei der Akuten Myeloischen Leukämie

Erstautor / Jahr	Patienten-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	EFÜ[3] (HR[4])	ÜL[5] (HR[4])
Montesinos, 2022 [9], Dossier	**IDH1-R132 Mutation**	**Azacitidin + Placebo**	**Azazitidin + Ivosidenib**	**146**	**18,9 vs 62,5[6]**	**0,03 vs 0,03 0,33[7] p = 0,0023**	**7,9 vs 24,0 0,44 p = 0,0010**
Döhner et al., 2023 [10], Dossier							**7,9 vs 29,3 0,42 p < 0,0009**

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

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ivosidenib war von der FDA bereits 2018 für die rezidivierte/refraktäre AML zugelassen worden. Die Zulassung der EMA für die neudiagnostizierte AML erfolgte im Mai 2023.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Ivosidenib **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Standard in der Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard- Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, werden diese Optionen empfohlen: - Azaziditin oder Decitabin, jeweils in Kombination mit Venetoclax Bei Pat. mit Kontraindikationen gegen Venetoclax besteht die Möglichkeit der Therapie mit Azacitidin als Monotherapie.	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind **Zweckmäßige Vergleichstherapie**: - Venetoclax in Kombination mit Azacitidin *oder* - Venetoclax in Kombination mit Decitabin
	4. 2. Studien 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. 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 der Langzeitbeobachtung dargestellt. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9, 10].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse aus der Studie AGILE vor. Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben** 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 16,1 Monate mit einer Hazard Ratio von 0,44. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag im Ivosidenib-Arm bei etwa 50%, verglichen mit etwa 20% im Kontrollarm. Die Überlebensrate nach 4 Jahre lag bei 35%, im Kontrollarm bei etwas über 10%. Eine detaillierte Auflistung der Postprogressionstherapie haben wir im Dossier nicht gefunden. Aus der Publikation ist zu entnehmen, dass 26% der Pat. im Ivosidenib- und 30,7% der Pat. im Placebo-Arm bei Progress eine weitere antileukämische Therapie erhielten.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Studie AGILE ermöglicht keinen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben** 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	Es wird auf die Ausführungen zum Punkt 4.3.1. verwiesen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hazard Ratio von 0,33. Auch das ereignisfreie Überleben von Pat. mit einer kompletten Remission (CR) war im Ivosidenib-Arm signifikant verlängert.	
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Rate kompletter Remissionen liegt im Ivosidenib-Arm mit 62,5% um mehr als das Dreifache obernhalb des Kontrollarms mit 18,9%.	Es wird auf die Ausführungen zum Punkt 4.3.1. verwiesen.
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO) 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.	Es wird auf die Ausführungen zum Punkt 4.3.1. verwiesen.
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Eine vergleichende Übersicht der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse findet sich in der Primärpublikation [9], siehe Abbildung 2.	Es wird auf die Ausführungen zum Punkt 4.3.1. verwiesen.

Stellungnehmer: DGHO

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

Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [9]

Event, n (%)	Ivosidenib + azacitidine n = 72		Placebo + azacitidine n = 74	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Hematologic AEs (in ≥10% of patients in either arm)				
Anemia	24 (33.3)	19 (26.4)	23 (31.1)	20 (27.0)
Neutropenia	22 (30.6)	22 (30.6)	16 (21.6)	16 (21.6)
Thrombocytopenia	21 (29.2)	18 (25.0)	14 (18.9)	14 (18.9)
Febrile neutropenia	20 (27.8)	20 (27.8)	25 (33.8)	25 (33.8)

Stellungnehmer: DGHO

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

Decreased platelet count	**10 (13.9)**	**8 (11.1)**	**6 (8.1)**	**6 (8.1)**	
Decreased neutrophil count	**9 (12.5)**	**9 (12.5)**	**5 (6.8)**	**5 (6.8)**	
Leukocytosis	**8 (11.1)**	**0**	**2 (2.7)**	**1 (1.4)**	
Nonhematologic AEs (in ≥20% of patients in either arm)					
Nausea	**32 (44.4)**	**2 (2.8)**	**29 (39.2)**	**3 (4.1)**	
Vomiting	**30 (41.7)**	**0**	**20 (27.0)**	**1 (1.4)**	
Pyrexia	**27 (37.5)**	**2 (2.8)**	**32 (43.2)**	**2 (2.7)**	
Diarrhea	**26 (36.1)**	**1 (1.4)**	**29 (39.2)**	**6 (8.1)**	
Constipation	**23 (31.9)**	**0**	**39 (52.7)**	**1 (1.4)**	

Stellungnehmer: DGHO

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

Pneumonia	**17 (23.6)**	**16 (22.2)**	**24 (32.4)**	**22 (29.7)**	
Electrocardiogram QT prolonged	**16 (22.2)**	**8 (11.1)**	**5 (6.8)**	**2 (2.7)**	
Decreased appetite	**13 (18.1)**	**1 (1.4)**	**21 (28.4)**	**6 (8.1)**	
Asthenia	**12 (16.7)**	**0**	**25 (33.8)**	**6 (8.1)**	
Hypokalemia	**11 (15.3)**	**2 (2.8)**	**21 (28.4)**	**7 (9.5)**	
Peripheral edema	**9 (12.5)**	**0**	**17 (23.0)**	**1 (1.4)**	
Any infection	**25 (34.7)**	**16 (22.2)**	**38 (51.4)**	**23 (31.1)**	
Any bleeding	**31 (43.1)**	**5 (6.9)**	**23 (31.1)**	**6 (8.1)**	
AEs of special interest					

Stellungnehmer: DGHO

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

QT prolongation	**21 (29.2)**	**9 (12.5)**	**9 (12.2)**	**3 (4.1)**	
Differentiation syndrome	**10 (13.9)**	**3 (4.2)**	**6 (8.1)**	**3 (4.1)**	
Leukocytosis	**9 (12.5)**	**0**	**2 (2.7)**	**1 (1.4)**	

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥3 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.

Die Rate von Pat. mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag im Ivosidenib bei 36,1%, im Placebo-Arm bei 28,4%.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er beschränkt sich im wesentlichen auf die Feststellung, dass für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt und sich somit sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.	Es wird auf die Ausführungen zum Punkt 4.3.1. verwiesen.
	6. Kombinationstherapie In der Versorgung wird Ivosidenib entsprechend den Zulassungsbestimmungen in Kombination mit Azacitidin eingesetzt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	7. Ausmaß des Zusatznutzens 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: <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Therapiestandard hat sich in den letzten Jahren durch die Zulassung von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin erweitert, entsprechend unserer Stellungnahme im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation. Eine Subgruppenanalyse aus mehreren Studien (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 Azacitidin + Ivosidenib Arm mit 29,3 Monaten numerisch deutlich länger ist. Da für Azacitidin + 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. <u>Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</u> 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.	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin bestimmt. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hier ist zu diskutieren, ob intraindividuelle Vergleich mit Berücksichtigung des Ausgangsstatus der individuellen Pat. und von Veränderungen im Therapieverlauf als Methode herangezogen werden kann. <u>Nebenwirkungen</u> 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 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. Zusammenfassend ist die Kombination von Azacitidin mit Ivosidenib einer der neuen Standards bei Pat. mit IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktion geeignet sind.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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
2. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, September 2025. 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
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
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
6. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood 133:7-17, 2019. DOI: 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
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
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
10. Montesinos P, Marchione DM, Recher C et al.: Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed IDH1-mutated AML. Blood Adv 9:5177-5189, 2025. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025016399
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
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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ivosidenib (D-1304)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Juli 2026

von 10.00 Uhr bis 10.49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Ezernieks

Frau Dr. Klein

Frau Glaser

Frau Corazza

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

Herr Prof. Dr. Röllig

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Herr Dr. Sindern

Frau Lieb

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

Frau Lieverscheidt

Herr Dr. Czerwensky

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

Frau Horn

Frau Hunsdieck

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

Herr Anton

Frau Kucka

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung, heute zum ersten Mal das andere Gesicht, wie Sie der Presse entnehmen konnten. In der heutigen Anhörung geht es um Ivosidenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie mit einer IDH1-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Es handelt sich um eine Orphan-Drug-Bewertung nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Mai dieses Jahres. Wir haben schriftliche Stellungnahmen vorliegen von Servier Deutschland, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von AbbVie Deutschland, Johnson & Johnson, Otsuka Pharma, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

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. Klein, Frau Glaser und Frau Corazza, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Röllig und Herr Professor Dr. Wörmann, für Johnson & Johnson Herr Dr. Sindern und Frau Lieb, für Otsuka Pharma Frau Lieverscheidt und Herr Dr. Czerwensky, für AbbVie Deutschland Frau Horn und Frau Hunsdieck, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Anton und Frau Kucka sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Das übernehme ich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Danke. – Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Rahmen dieser Anhörung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivosidenib für Patienten mit IDH-mutierter akuter myeloischer Leukämie, kurz AML, Stellung nehmen zu dürfen. Zu Beginn möchte ich kurz unser Team und die Funktionen vorstellen: Mit mir anwesend, wie gerade gesagt, ist Frau Dr. Anke Klein, sie leitet die Medical Affairs Abteilung Onkologie und ist für medizinische Fragen zuständig, sowie Frau Doris Glaser und Frau Laura Corazza, die das Dossier federführend betreut haben. Mein Name ist Dr. Juris Ezernieks, ich leite die Abteilung Marktzugang bei Servier.

Zunächst zum Kontext der Historie und des Verfahrens: Ivosidenib wurde 2023 in Deutschland erstmals zur Behandlung einer neu diagnostizierten AML bei Patienten, die für eine intensive Induktionstherapie nicht geeignet sind, in den Verkehr gebracht. Es hat in Kombination mit Azacitidin gegenüber der etablierten Azacitidin-Monotherapie noch nie dagewesene Überlebensvorteile gezeigt. Der G-BA hat dies damals in seiner Erstbewertung mit der Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens anerkannt. In kürzester Zeit hat sich Ivosidenib zum neuen Therapiestandard für Patienten mit einer IDH1-Mutation etabliert. Nun soll der Zusatznutzen im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung nach Überschreitung der Orphan-Umsatzschwelle bewertet werden.

Aus unserer Sicht ist die korrekte Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie, kurz zVT, der zentrale Punkt für diese Nutzenbewertung. Der G-BA hat sowohl in den vergangenen Beratungsgesprächen als auch im Verfahren zu Decitabin/Cedazuridin im Jahr 2024 alle zugelassenen und leitlinienempfohlenen Substanzen, darunter auch den vorliegenden Studienkomparator Azacitidin-Monotherapie, als Teil der zVT definiert. Für das vorliegende Verfahren wurde nun für uns überraschend die zVT auf ausschließlich Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin eingeschränkt. Aus unserer Sicht besteht für diese Einschränkung, die zur Ablehnung des vorliegenden Studienkomparators führt, kein Anlass.

Dies begründen wir im Wesentlichen mit drei Argumenten: Erstens. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse hat sich seit den vorigen Verfahren nicht in einer Weise verändert, die eine Einschränkung der zVT rechtfertigen würde. Bereits im Beratungsgespräch zur Ivosidenib im Jahr 2022 hat der G-BA Azacitidin als sachgerechten Komparator benannt. Auch im G-BA-Verfahren zu Decitabin/Cedazuridin im Jahr 2024 wurde die HMA-Monotherapie mit Azacitidin weiterhin als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. Seitdem gibt es weder eine neue Evidenzlage noch relevante Änderungen in den Leitlinien, die erklären würden, warum Azacitidin oder auch Decitabin nun nicht mehr Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollten. Im Gegenteil, die DGHO-Leitlinie ist maßgeblich für die deutsche Versorgungspraxis und führt HMA-Monotherapien weiterhin als relevante Therapieoptionen für Patienten auf, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind.

Zweitens spricht die aktuelle Evidenz gegen eine Verengung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich auf Venetoclax plus HMA. Das Therapieansprechen unter weniger intensiven Therapien ist wesentlich vom molekularen Risikoprofil abhängig. Die aktuellen ELN-Empfehlungen zeigen, dass nicht alle Patienten im Anwendungsgebiet durch die Hinzunahme von Venetoclax zu einer HMA-Monotherapie einen Vorteil im Gesamtüberleben erzielen. Eine zVT, die ausschließlich diese Kombinationen erfasst, bildet die vorliegende Heterogenität nicht sachgerecht ab. Für eine versorgungsgerechte Bewertung müssen HMA-Monotherapien wie Azacitidin oder auch Decitabin weiterhin Bestandteil der zVT bleiben.

Drittens. Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um Patienten, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Dies sind in der Regel ältere, häufig komorbide Patienten. In dieser Patientenpopulation orientiert sich die Behandlungsentscheidung dementsprechend primär an Fitness, Komorbiditäten, Krankheitsbiologie und den Therapiezielen. Vor diesem Hintergrund ist es essenziell, dass eine versorgungsgerechte zVT neben den Venetoclax-Kombinationen alle relevanten Optionen umfasst. Insbesondere bei den unfitten älteren oder komorbiden Patienten sowie bei erhöhtem Risiko für Myelosuppressionen oder Infektionen sind die auf Venetoclax basierenden Kombinationen nicht immer die optimale Behandlungsoption. Für diese Patientengruppe bleibt insbesondere die HMA-Monotherapie mit Azacitidin oder auch Decitabin eine relevante Behandlungsoption.

Aus unserer Sicht ist die Frage nach der zVT-Definition eindeutig zu beantworten. Die Azacitidin-Monotherapie ist weiterhin eine leitlinien- und versorgungsrelevante Therapieoption und damit Bestandteil einer sachgerechten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die AGILE-Studie, die Ivosidenib plus Azacitidin direkt gegenüber Azacitidin vergleicht, bildet diese relevante klinische Fragestellung ab und ist daher aus unserer Sicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

Meine Damen und Herren, der Stellenwert von Ivosidenib in dieser Indikation ist aus unserer Sicht außergewöhnlich hoch. Es ist die einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit IDH1-mutierter AML, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. In der aktiv kontrollierten AGILE-Studie zeigte Ivosidenib mit 29,3 gegenüber 7,9 Monaten im Azacitidin-Monoarm eine mehr als Verdreifachung des medianen

Gesamtüberlebens bei gleichzeitig gut kontrollierbarer Verträglichkeit. Nur aufgrund der Verfügbarkeit und Wirksamkeit einer Therapie mit Ivosidenib wird die IDH1-Mutation in Leitlinien mittlerweile als günstiger prognostischer Marker eingeordnet. Dies unterstreicht den hohen therapeutischen Stellenwert von Ivosidenib und bekräftigt unsere Forderung nach der Bestätigung des erheblichen Zusatznutzens. – Wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Ich eröffne die Fragerunde, danach können alle anderen ihre Fragen auch noch loswerden. Ich hätte eine Frage an die Kliniker, an Herrn Professor Röllig oder Herrn Professor Wörmann oder beide. In Ihrer Stellungnahme erläutern Sie, dass für AML-Patientinnen und -Patienten mit einer IDH1-Mutation durch die Kombination aus Azacitidin und Venetoclax gute Ansprechraten erreicht wurden, insbesondere nach Versagen einer Therapie aus Azacitidin in Kombination mit Ivosidenib. Könnten Sie uns die Datenbasis dazu näher erläutern und ausführen, wie die Versorgungspraxis bezüglich dieser beiden Therapieregime in Deutschland aussieht? Ich weiß nicht, wer antworten möchte. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich anfangen. Kurze Geschichte: Die akute myeloische Leukämie ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Die Therapie in den letzten 20 bis 30 Jahren hat sich dominierend auf die jüngeren Patienten mit aggressiven Chemotherapien konzentriert, und da ist die Heilungsrate in den letzten 20 Jahren deutlich angestiegen, auch durch allogene Stammzelltransplantationen. Eine solche Therapie ist für viele ältere Patienten nicht durchführbar. Wir fangen gar nicht erst damit an, gerade wenn Komorbidität vorhanden ist. Deshalb ist das ein über lange Jahre für uns höchst unbefriedigendes, medizinisch nicht gut behandelbares Krankheitsbild gewesen.

Das hat sich durch Azacitidin oder Decitabine geändert, die sogenannten hypomethylierenden Agenzien, die dazu geführt haben, dass diese Patienten nicht geheilt werden, aber die Krankheit deutlich prolongiert wird. Dadurch haben wir eine deutlich bessere Überlebenszeit. Das ist der Standard, auf dem die Studie AGILE aufgebaut hatte. Es gibt eine kleine Gruppe, das sind 10 bis 20 Prozent dieser älteren Patienten, die eine bestimmte Mutation haben, aber nur diese Gruppe. Die haben diese IDH1- oder IDH2-Mutation. Ivosidenib geht sehr gezielt auf diese Mutationen, und dann war es sehr konsequent, eine Studie aufzubauen, in der Azacitidin kombiniert mit Ivosidenib getestet wurde. Da stellte sich mit sehr beeindruckenden Überlebensdaten heraus, dass Ivosidenib für diese Gruppe von Patienten mit diesen Mutationen eine Überlebenszeitverlängerung bietet, bessere Remission. Das sind Unterschiede von eins zu drei, also dreimal bessere Ansprechraten und auch Überlebensraten.

Nun ist dies ein typisches Beispiel dafür, dass Fortschritt nicht nur auf einer einzigen Schiene läuft. Parallel dazu ist Venetoclax weiterentwickelt worden. Venetoclax war eigentlich ein Medikament für die chronische lymphatische Leukämie, Tablettentherapie, und hat bei der chronischen lymphatischen Leukämie beeindruckende Ergebnisse erzielt. Wenn man das aber jetzt mit Azacitidin kombiniert, dann führt das ebenfalls bei akuter myeloischer Leukämie zu einer Verbesserung der Prognose. Das heißt, wir haben jetzt in der Realität bei diesen älteren Patienten zwei Möglichkeiten: Entweder wir behandeln alle mit Azacitidin und Venetoclax oder aber bei den mit IDH1-Mutationen behandeln wir mit Ivosidenib und Azacitidin. Das ist aber nicht direkt miteinander verglichen worden.

Das heißt, wir haben hier die Herausforderung, dass es um einige Jahre versetzt parallele Entwicklungen gab, und wir müssen jetzt ein wenig virtuell argumentieren. Die kritische Frage, auch vom pharmazeutischen Unternehmer ist: Wird überhaupt noch Azacitidin oder Decitabin, also eine dieser beiden hypomethylierenden Substanzen, eingesetzt? Es gibt Gründe dafür, das Venetoclax nicht einzusetzen. Ganz konkret: Venetoclax ist wahnsinnig effizient. Das führt innerhalb von Stunden zu einem Zerfall von Leukämiezellen, und bei Älteren kann das bis zum Kreislaufkollaps oder Nierenversagen führen, wenn die Zellen zu schnell zerfallen. Das heißt, Patienten mit sehr hoher Leukämiezellenmasse würde man Venetoclax wahrscheinlich nicht geben.

Ein zweiter für uns kritischer Punkt ist: Venetoclax passt nicht zu allen Medikamenten. Es gibt Arzneimittelinteraktionen, ein großes Thema bei Älteren, da sie andere Medikamente bekommen. Da müssen wir zurückhaltend sein, Venetoclax einzusetzen, zum Beispiel bestimmte Pilzmedikamente, Antibiotika, sodass es nach meinem Empfinden eine kleinere Gruppe von Patienten gibt, bei denen wir Venetoclax nicht einsetzen würden.

Wie wir es, glaube ich, korrekt formuliert haben, ist unser Standard jetzt Decitabin oder Azacitidin plus Venetoclax, aber es bleibt eine Gruppe von Patienten, denen wir diese Kombination nicht geben würden, und für die ist Azacitidin der Standard. So differenziert würden wir es sehen. Das macht Ihnen die Arbeit nicht einfacher, Frau Dr. Optendrenk, aber so würden wir es im Moment sehen.

Ich weiß nicht, Christoph, ob du vielleicht Zahlen liefern dürftest? Christoph Röllig leitet eines der großen Register für die AML, sodass er auch einen Überblick über Zahlen hat, wenn Sie einverstanden sind.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Ich habe dem nicht viel hinzuzufügen. Es gibt vielleicht einige Details, die für die Entscheidung wichtig sein könnten. Die Zahlen, die Bernhard Wörmann genannt hat, bzw. die Konstellationen treffen zu. Was man vielleicht ergänzen muss, ist, dass die Zulassungsstudie für Ivosidenib ausschließlich und vergleichsweise einen hohen Anteil von Patientinnen und Patienten mit IDH1-Mutationen behandelt hat, während in der Zulassungsstudie für Venetoclax die IDH1-mutierten Patientinnen und Patienten nur einen kleinen Teil ausgemacht haben. Das ist ein Punkt, den man ergänzen muss.

Ein zweiter Punkt, den man ergänzen sollte, ist, dass wir keinen Direktvergleich haben. Wenn wir uns die absoluten Überlebenszahlen in Monaten anschauen, dann sind die Ergebnisse der Venetoclax-Studie für die IDH1-mutierten Patientinnen und Patienten mit ungefähr 13 Monaten sehr viel kürzer, während in der Ivosidenib-Zulassungsstudie das mediane Überleben 29 Monate sind. Das sind aber Absolutzahlen. Wenn wir uns die Risikoreduktion anschauen, ist es wiederum für Venetoclax etwas größer als für Ivosidenib. Aber die Zahl von Patientinnen und Patienten, die eine IDH1-Mutation hatten, was in der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit AML nur ungefähr 8 Prozent ausmacht, ist in der Venetoclax-Studie sehr klein gewesen. Das macht die Abwägung der beiden Substanzen schwierig.

Ich würde deshalb zu dem, was Bernhard Wörmann sagte, ergänzen, dass wir das Ivosidenib nicht ausschließlich bei Patientinnen und Patienten einsetzen würden, die Venetoclax nicht vertragen können, sondern dass es auch eine ganze Reihe von Kolleginnen und Kollegen gibt, die aufgrund dieser Nebenwirkungen von Venetoclax, wie Bernhard Wörmann geschildert hat, und aufgrund der sehr guten absoluten Überlebensergebnisse der Ivosidenib-Zulassungsstudie bei einer vorliegenden IDH1-Mutation das Ivosidenib gegenüber dem Venetoclax vorziehen würde. Die Tatsache, dass wir aber in der Leitlinie beide Optionen gleichwertig dargestellt haben, ist die methodische Schwierigkeit. Die Kolleginnen vom IQWiG können sicherlich bestätigen, dass man, wenn man zwei Studien mit unterschiedlichen Patientenkollektiven nebeneinander legt, keine absolute Aussage zur Wirksamkeit treffen kann.

Vielleicht ein allerletzter Punkt, weil das etwas ist, was vorher von Servier angesprochen wurde: Es ist in der Tat zutreffend, dass es Patientinnen und Patienten in der klinischen Praxis gibt, in den Niederlassungen, wir sehen das – ich würde auch nicht ausschließen, dass es in meiner klinischen Praxis auftaucht –, wo wir sagen würden, ein Patient ist so wackelig, klinisch instabil, dass man eine Zweierkombination in der Primärtherapie mit großen Bedenken geben würde und deshalb die Monosubstanz, das, was wir als Monosubstanz, hypomethylierende Substanz, was wir als zweite Priorität in der Leitlinie geschildert haben, einsetzt. Insofern ist es so: Wir haben in der Leitlinie Prioritäten und eine erste und zweite Priorität definiert. Während die erste Priorität die doppelte Kombination aus entweder Ivosidenib und Azacitidin

oder Venetoclax und hypomethylierende Substanz ist, ist eine zweite Priorität die Monotherapie mit einer hypomethylierenden Substanz, und diese zweite Priorität spiegelt wider, dass wir das bei Patientinnen und Patienten für eine klinisch relevante Option halten, bei denen wir denken, dass klinisch die erste Priorität in der klinischen Anwendung zu riskant ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Ich habe zwei Wortmeldungen, als erste Frau Nink vom IQWiG. Bitte.

Frau Nink: Weil Herr Röllig das gerade angesprochen hat, würde ich gerne dazu einen Punkt sagen. Wir hatten in unserer Bewertung beschrieben, dass es in der Venetoclax-Studie, der Studie VIALE-A, einen kleinen Anteil an Patientinnen und Patienten mit der IDH1-Mutation gab. Da liegt erst einmal die Frage auf der Hand, ob es hier gegebenenfalls möglich ist, einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen, was ich von der Einsortierung her schwierig finde, weil Herr Röllig die Zahlen und jeweils die medianen Überlebenszeiten aus den beiden Studien genannt hat, die sich erst einmal beeindruckend anhören. Das Problem ist, dass man die hier nicht einfach so nebeneinander stellen kann. Wenn man sich in den Studien die Vergleichsarme anschaut, in denen die Patientinnen und Patienten ausschließlich das Azacitidin bekommen haben, dann sind die sehr unterschiedlich. Wir haben in der AGILE-Studie ein medianes Überleben im Vergleichsarm unter Azacitidin von knapp 8 Monaten. In der Venetoclax-Studie, wenn ich nur auf die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit der Mutation schaue, sind das nur gut 2 Monate. Das heißt, die Vergleichsarme sind einfach so unterschiedlich, dass man sagen muss, es ist sicherlich schwierig, hier die naiven Vergleiche nebeneinander zu stellen.

Das knüpft direkt an einen weiteren Punkt an, nämlich die Frage: Kann man hier einen adjustierten, indirekten Vergleich machen? Wir hatten den pharmazeutischen Unternehmer gefragt, ob er geprüft hat, ob man das machen kann. Er hat jetzt Informationen mit der Stellungnahme, nicht im Dossier, aber jetzt in der Stellungnahme dazu vorgelegt. Da sieht man sehr deutlich, dass eine adäquate Einschätzung der Ähnlichkeit der Studien auf der Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich ist, es aber gute Hinweise gibt, wenn man sich diese Vergleichsarme anschaut, dass diese Studien bzw. die Studie plus die Teilpopulation keine hinreichende Ähnlichkeit haben. Ich hätte dazu noch die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wieso Sie diese Informationen erst mit der Stellungnahme vorgelegt haben und nicht mit dem Dossier.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Glaser, bitte.

Frau Glaser (Servier Deutschland): Es gibt ganz praktische Gründe und theoretische Gründe. Der praktische Grund ist, dass unser Beratungsgespräch relativ zeitnah zur Dossierabgabe war und wir das in der Zeit dazwischen schlicht und ergreifend nicht fertigstellen konnten. Der Hintergrund war, dass wir konkret, wie Herr Dr. Ezernieks gesagt hat, vom Wechsel der zVT wirklich überrascht waren. Wir haben aufgrund der konstanten Vorentscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses mitnichten damit gerechnet, dass in diesem Fall die zVT geändert wird und weil sich aus unserer Sicht, wie schon dargestellt, einfach nichts geändert hat. Aus unserer Sicht war nach all dem, was wir zu erwarten hatten, tatsächlich Azacitidin der korrekte Vergleichspartner. Wir sahen weiterhin, wie gesagt, unsere Studie als relevant an, auch vor dem Hintergrund der hohen Überlebensvorteile und der Vorentscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Ich habe eine Nachfrage an die beiden Kliniker. Sie haben ausgeführt, in welchen Fällen Sie Venetoclax nicht einsetzen würden. Ich würde diese Frage gerne noch einmal vor dem Hintergrund vertiefen, dass die Intervention, die wir hier betrachten, also Ivosidenib, auch in Kombination mit Azacitidin gegeben wird. Würden die Wechselwirkungen, zum Beispiel mit CYP3A4, was Sie gerade angedeutet haben, unter Ivosidenib auftreten bzw.

dieser schnelle Zerfall der Tumorzellen, was unter Venetoclax zu einem Problem werden könnte? Trifft das auch bei Ivosidenib zu? Wir müssen schauen, dass wir das konkretisieren, in welchen Fällen die Patienten, die hier in der Studie waren, für Venetoclax nicht geeignet sind, weil die Intervention auch eine Kombinationstherapie war. Dann hätte ich noch eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Zur ersten Frage Herr Professor Röllig, bitte.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Die Interaktionen mit CYP3A-Inhibitoren gibt es auch. Das wäre kein Kriterium zu sagen, wir nehmen Venetoclax oder Ivosidenib oder das eine oder andere nicht. Der schnelle Tumorzerfall ist eine Nebenwirkung, die Venetoclax-spezifisch ist und die bei Ivosidenib nicht in dem Maße auftritt. Aber vielleicht noch einmal zur Klarstellung: In der klinischen Praxis wird Ivosidenib dann nicht allein genommen, wenn Venetoclax eine Kontraindikation hat, sondern die Daten der Studien, also das, was wir gerade von der Kollegin vom IQWiG gehört haben, sprechen nicht dafür, dass Venetoclax besser ist und wir Ivosidenib nur im Falle, dass Venetoclax nicht gegeben werden kann, einsetzen sollen, sondern wir wissen nicht, ob die beiden Substanzen äquipotent sind oder nicht.

Die Tatsache, dass beispielsweise seltener Tumorzellzerfall auftritt und dass die Absolutwerte im Gesamtüberleben für die Ivosidenib-Kombination gut sind, lässt viele Experten sagen, wir würden das präferieren. Da wir aber keine feste Evidenzgrundlage für das eine oder das andere haben, sind die gleichberechtigt dargestellt. Es ist nicht zutreffend, dass wir Ivosidenib/Azacitidin nur dann einsetzen, wenn Venetoclax/Azacitidin nicht eingesetzt werden kann. Ich glaube, ein zweiter Aspekt, der, wenn wir diese beiden Kombinationen ins Verhältnis setzen, nicht zum Tragen kommt, ist, dass wir zwar die Monotherapie nicht in erster Priorität empfehlen würden, aber dass wir, wenn wir Kontraindikationen gegen beide Kombinationen sehen würden, auch eine Monotherapie mit einer hypomethylierenden Substanz einsetzen würden.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Wörmann hat eine Ergänzung. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Das Argument, Christoph Röllig hat es gerade erklärt, bezüglich der Interaktion ging eigentlich dahin, dass Azacitidin weiterhin für eine Reihe von Patienten die einzige Möglichkeit ist, muss man kritisch sagen, weil diese Interaktionen kritisch sind und sich damit die Dosisspiegel so erhöhen, dass wir sie nicht kontrollieren. Ganz kurz zur Erklärung: Venetoclax induziert den sogenannten Zelltod Apoptose, während IDH1-Inhibitoren wie Ivosidenib in den Zellstoffwechsel einwirken. Zelltod, dieser Apoptose-Mechanismus, ist ganz typisch bei Leukämien, und wenn man den blockt, wirkt das innerhalb von Sekunden, eigentlich von Minuten, Stunden, dass der Körper sofort diese Zellen abtöten will. Das ist die Besonderheit von Venetoclax. Deshalb ist der Zellzerfall ein besonderes Phänomen von Venetoclax.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Jetzt hatte, glaube ich, Frau Witt noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Witt: Waren in der Studie AGILE tatsächlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nicht für Venetoclax infrage gekommen sind? Gab es dafür Ein- bzw. Ausschlusskriterien?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer möchte antworten? – Frau Glaser, bitte.

Frau Glaser (Servier Deutschland): In der Studienplanung, im Konzept hat sich diese Frage nicht gestellt. Das ist relativ einfach. Die Studien verliefen zum größten Teil parallel. Das heißt, das wäre eine historische Unmöglichkeit. Wenn wir uns die Studienpopulation insgesamt anschauen, haben wir sie danach nicht ausgewertet. Aber ich denke, vor dem Hintergrund der Gründe, die Herr Professor Wörmann und Herr Prof. Röllig genannt haben, müssen wir davon ausgehen, dass Patienten darin sind, die für eine Kombinationstherapie mit Venetoclax nicht unbedingt geeignet gewesen wären. Das ist das eine.

Wir hatten in unserer Stellungnahme auch noch andere Gründe angeführt, dass zum Beispiel, was Herr Dr. Ezernieks erwähnt hat, vielleicht Komutationen hier eine Entscheidung triggern könnten, ob Patienten profitieren oder nicht. Ich meine, das will ich nicht den Klinikern vorwegnehmen, aber es gibt noch eine Reihe weiterer Entscheidungsgründe, die für eine Monotherapie sprechen. Das entspricht nicht nur der Empfehlung der DGHO-Leitlinie, auch eine Konsensusgruppe um Ferrara hat noch Ende 2025 gesagt, dass die Monotherapie einen festen Stellenwert hat. In anderen europäischen Leitlinien, die wir mit eingereicht haben, finden Sie das auch.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Jetzt habe ich Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Ich wollte fragen, eine Kollegin von mir hatte sich dazu gemeldet, ob sie zu dem jetzt besprochenen Themenkomplex noch etwas sagen will. Sie nickt, dann lasse ich Sie vor und stelle meine Frage danach.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gut. Frau Pitura.

Frau Pitura: Ich wollte noch einmal zur Frage der zVT zurückkommen. Das ist hier sicher schwer zu beantworten. Ich möchte trotzdem nachfragen. Für uns stellt sich weniger die Frage, wann die Ivosidenib-Kombination gegenüber Venetoclax bevorzugt wird. Das ist für uns nicht die relevante Frage, weil hier Ivosidenib bewertet wird, sondern wirklich, wann diese zweite Priorität, also die HMA-Monotherapie, eingesetzt werden kann. Sie haben in der Stellungnahme geschrieben, alternativ kann die HMA-Monotherapie allein eingesetzt werden, wenn eine Venetoclax-Kombination nicht möglich ist. Ich habe jetzt mitgenommen, Herr Wörmann, die Kontraindikationen haben Sie erwähnt, die Interaktionen, sagten Sie, sind kritisch, und Sie haben die Patienten mit hoher Leukämiemasse erwähnt. Kann man diese Gruppe, für die Venetoclax nicht geeignet ist, noch konkreter beschreiben?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vorsichtig anfangen. Im Einzelfall ist es sicher eine Einzelentscheidung. Vielleicht noch etwas, ich hoffe, nicht zu banal: Akute myeloische Leukämien sind eine Erkrankung des höheren Lebensalters, und viele entstehen aus einer Vorstufe, dem sogenannten myelodysplastischen Syndrom. Da kann es passieren, dass sich so eine Leukämie über Monate, fast über Jahre entwickelt. Die haben nicht so einen hohen Umsatz. Dann gibt es aber auch Leukämien, die innerhalb von Wochen entstehen. Die Patienten werden akut krank, gerade die Älteren. Die normalen Zellen fallen ab, und wir können zum Beispiel Parameter wie LDH oder so etwas messen, die sagen, dass ein sehr hoher Umsatz da ist.

Wenn man solche Patienten mit diesem hohen Umsatz mit Venetoclax behandelt, dann entsteht das Tumorlysesyndrom, und das ist ein akutes Krankheitsbild. Das wären die, bei denen wir raten würden, sich zurückzuhalten und nur Azacitidin Mono einzusetzen. Es ist schwierig zu sagen. Ganz konkret: Wir haben gerade einen 82-jährigen Patienten, der einen ganz aggressiven Verlauf hat. Den würden wir mit Azacitidin Monotherapie behandeln. Auf der anderen Seite ist aber die größere Gruppe von Patienten durchaus imstande, auch eine Therapie mit Venetoclax zu tolerieren. Deshalb haben wir uns, Christoph Röllig hat es sehr vorsichtig formuliert, entschieden, dass wir den Ärzten den Spielraum lassen wollen, wenn Sie das Gefühl haben, der Patient ist fragil. Aber das Wort „fragil“ kann man nicht immer nur mit Ziffern belegen. Wenn der Patient wackelig ist, werden wir uns zurückhalten. Aber bei der Mehrzahl der Patienten, glaube ich, gibt es inzwischen die Erfahrung, dass man Venetoclax einsetzen kann. Deshalb steht das an erster Stelle.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Hat das die Frage beantwortet, oder gibt es zu dem Themenkomplex weitere Fragen oder Anmerkungen? – Frau Glaser.

Frau Glaser (Servier Deutschland): Wir haben uns auch an der Quantifizierung versucht und können hier keine letztendliche Antwort geben, weil die medizinischen Gründe mit Sicherheit komplex sind. Wir haben den pharmazeutischen Herstelleransatz gesucht und Marktzahlen

analysieren lassen. Es gibt von IQVIA ein Panel. Hier sehen wir, dass die Kombination von Venetoclax und Azacitidin – und ich spreche jetzt von der Gesamtpopulation der unfitten Patienten – in etwas über 60 Prozent angewendet wird und die restlichen knapp 40 Prozent auf andere Therapieoptionen entfallen. Das sind zumindest Daten aus dem letzten Jahr, aus dem Versorgungsalltag.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Frau Holtkamp hat noch eine Frage zu dem Themenkomplex.

Frau Dr. Holtkamp: Das ist eigentlich dieselbe Frage, nämlich nach der Quantifizierung. Herr Professor Wörmann, Sie haben mehrfach gesagt, das ist die Mehrheit, die für die Kombination mit Venetoclax infrage kommt. Die Mehrheit kann 51 oder auch 99 Prozent sein. Können Sie das irgendwie etwas genauer schätzen, wie groß prozentual dieser Anteil ist, wo man jetzt in der Versorgungspraxis doch zu der Monotherapie mit Azacitidin neigen würde?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Vielleicht können wir das bündeln, wenn Frau Witts Frage noch dazu passt.

Frau Dr. Witt: Das ist dieselbe Frage. Sicherlich ist das schwierig zu quantifizieren, aber was ist die ungefähre Range nach Ihrer Einschätzung?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich mich erst einmal diplomatisch herausreden? Wir haben keine wirklich belastbaren Daten. So eine Frage darf eigentlich auch nicht von den Kassen kommen, denn Sie haben wahrscheinlich durch die Abrechnung sogar die besseren Zahlen zur Verfügung. Die dürften Sie gerne hier einbringen. Jetzt spiele ich den Ball zu Ihnen zurück, Frau Dr. Optendrenk. Wenn Sie mit uns einmal intensiv über solche Registerdaten diskutieren möchten, kommen wir morgen bei Ihnen vorbei. Da ist eine große Lücke, die genau hier notwendig wäre. Das wäre wichtig. Ich würde sagen – Christoph, korrigiere mich –, es ist maximal ein Drittel, die für Venetoclax nicht geeignet sind. Würde das ungefähr passen oder bin ich völlig daneben?

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Das würde ich nicht abstreiten. Das ist, glaube ich, eine Schätzung, die realistisch ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gut, dann habe ich jetzt Frau Müller von der KBV, die ihre Frage zurückgestellt hatte.

Frau Dr. Müller: Bevor ich die Frage stelle, eine kurze Nachfrage zu dem Themenkomplex, der eben diskutiert wurde, die Fragestellung, wie groß der Anteil ist, der aufgrund von großem Tumorvolumen oder schnellem Tumorwachstum oder auch Wechselwirkungen nicht für Venetoclax geeignet ist: Ich habe Sie vom pU so verstanden, dass es wahrscheinlich nicht möglich wäre, das im Rahmen der Studie zu operationalisieren. Ist das richtig? Also eine klare Abgrenzung oder eine halbwegs klare Abgrenzung zwischen den Patienten zu machen, die für Venetoclax in Ihrer Studie, in der AGILE-Studie, geeignet wären, und die nicht geeignet wären?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Glaser.

Frau Glaser (Servier Deutschland): Kurz und ergreifend, ja. Ich denke, wenn es Herr Professor Wörmann nicht knallhart sagen kann, können wir das noch viel weniger. Es ist mit Sicherheit eine individuelle Entscheidung. Aber es gibt, wie wir inzwischen diskutiert haben, eine Vielzahl an Gründen, nach wie vor eine Monotherapie einzusetzen. Wir sehen deshalb diese AGILE-Studie immer noch als relevant für die Bewertung an.

Frau Dr. Müller: Ja, danke. Das hatte ich angenommen. Vermutlich sind es Patienten, die sich ein wenig von den anderen unterscheiden, wenn es die sind, die mehr Komorbiditäten haben, die älter sind, die möglicherweise auch ein aggressiveres Tumorwachstum haben. Das macht das Ganze natürlich schwierig.

Ich habe eine ganz andere Frage, und zwar wurde versucht, um eine Vergleichbarkeit herzustellen, aus der Venetoclax-Studie, oder so wurde das gemacht, die IDH-Mutierten auszuschneiden. Es ist aber nur eine ganz kleine Gruppe, was bezüglich der statistischen Auswertung problematisch ist. Deshalb wurde dann noch ein Ansatz nach Bucher mit inverser Varianz-Gewichtung vorgenommen, auf den ich nicht eingehen will und auch nicht eingehen kann. Aber meine Frage ist: Ist die IDH1-Mutation ein relevanter prognostischer Marker, unabhängig davon, dass es ein prädiktiver Marker für das Therapieansprechen auf Ivosidenib ist? Oder anders gefragt: Unterscheiden sich die Patienten, die die IDH1-Mutation haben, grundsätzlich von denen, die keine haben, unabhängig von der Therapie, die jetzt eingesetzt wird?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Ezernieks, bitte.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Vielen Dank. Ich habe mich für meine Kollegin, Frau Dr. Klein, gemeldet. Sie würde gern antworten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Dr. Klein, bitte.

Frau Dr. Klein (Servier Deutschland): Was kann man dazu sagen? Hinsichtlich der Prognose von IDH-mutierten Patienten gibt es unterschiedliche Auffassungen und unterschiedliche Literatur. Klar ist aber, dass durch die Möglichkeit der zielgerichteten Behandlung mit Ivosidenib jetzt die IDH-Mutation als positiv prognostisch einzustufen und so auch in den ELN-Leitlinien zu finden ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Danke. – Herr Professor Wörmann, an Sie war die Frage auch gerichtet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe mich nur gemeldet, um Christoph Röllig nach vorne zu schieben, weil er die Registerdaten führt, und er weiß es. Er hat sich nur nicht getraut, glaube ich. Eigentlich muss ich das nicht übernehmen.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Ich wusste nicht genau, wer angesprochen war.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Röllig.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Es ist so, dass die prognostische Wertigkeit dieser Mutation von der Therapieform abhängt. Wenn wir uns intensiv therapierte Patientinnen und Patienten mit IDH1-Mutation anschauen, dann haben die weder ein gutes noch ein schlechtes Risiko. Die gehören in die sogenannte Intermediärrisikogruppe. Die andere Gruppe von Patientinnen und Patienten, um die es hier geht, sind die, die nicht intensiv therapierbar sind, und da ist der historische Standard die hypomethylierende Substanz bzw. aktuell auch noch die Vergleichstherapie zweiter Priorität. Mit diesen hypomethylierenden Substanzen wie Azacitidin oder Decitabin alleine haben die Patientinnen und Patienten weder eine gute noch eine schlechte Prognose. Das heißt, da ist es letztlich prognostisch eher intermediär zu werten. Für die Kombination aus hypomethylierender Substanz und Venetoclax oder Azacitidin und Ivosidenib ist es zutreffend, wie Frau Dr. Klein sagte, dass die Patientinnen und Patienten durch diese Doppeltherapie eine bessere Prognose haben, als wenn sie die Substanzen mono bekommen. Deshalb ist nach der aktuellen ELN-Risikoklassifikation der Patientinnen und Patienten mit wenig intensiver Therapie, die IDH1-Mutation, in der Günstigrisikogruppe verortet.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Müller, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Nicht ganz, teilweise. Vielen Dank erst einmal. Ich glaube, es ging prognostisch und prädiktiv wieder ein wenig durcheinander. Der pharmazeutische Unternehmer hat gesagt, die Prognose wäre besser wegen Ivosidenib, aber genau das wollte ich nicht wissen. Ich wollte nicht wissen, ob es wegen Ivosidenib besser ist, sondern ob im Vergleichsarm, der im Endeffekt über den indirekten Vergleich gegen Venetoclax vergleicht, eine prognostische Auswirkung hat. Das ist für mich immer noch nicht ganz klar geworden. Ich

habe eigentlich herausgenommen, unter der Monotherapie, von dem, was Sie eben gesagt haben, Herr Röllig, auf Registerdaten basiert nehme ich an, dass das unter der Monotherapie eine mittlere Prognose war, dass wir, wenn wir den gesamten Arm heranziehen würden, unter Venetoclax unabhängig von der IDH1-Mutation eigentlich keine Verzerrung haben dürften. Das war der Hintergrund meiner Frage. Muss ich diese kleine Population herausschneiden, oder kann ich die Gesamtpopulation nehmen? Aber vielen Dank. Das hat mir auf jeden Fall weitergeholfen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ich habe Nicken gesehen, sowohl bei Herrn Professor Wörmann als auch bei Professor Röllig. Wer will das noch einmal bestätigen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das bestätigen. Was Christoph mit der intermediären Prognose gesagt hat, das passt. Insgesamt ist das ein wenig problematisch, weil das ein unglaublich heterogenes Patientenkollektiv ist, wie ich es am Anfang beschrieb, weil die Geschichte unterschiedlich ist und dazu kommt noch die Komorbidität. Aber ich glaube, es insgesamt als intermediär zu verordnen, ist das, was stattfand, bevor wir die beiden zusätzlich so wirksamen Präparate hatten.

Herr Prof. Dr. Röllig (DGHO): Vielleicht kann ich kurz ergänzen: Ein Vergleich dieser Prognose anhand dieser beiden Studien ist aus meiner Sicht aufgrund der niedrigen Zahlen von IDH1-mutierten Patientinnen und Patienten in der Venetoclax-Studie und der großen Heterogenität methodisch sehr schwierig, weil sich die Prognose dieser Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, wie das Frau Dr. Nink vorhin korrekt gesagt hat, so stark unterscheidet zwischen diesen beiden Studien, dass aus meiner Sicht das Herannehmen dieser beiden Studien, um die Prognose noch genauer einzugrenzen, nicht wirklich gelingen kann.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Corazza möchte abschließend noch etwas ergänzen. Bitte.

Frau Corazza (Servier Deutschland): Herr Röllig hat es vorhin erwähnt, die HMA-Monotherapie ist eine zweite Priorität in den Leitlinien. Wenn wir das Ganze bei den DGHO-Leitlinien historisch sehen, war das bereits im ersten Beratungsantrag und in der Erstverhandlung eine Zweitpriorität. Es ist dennoch als zVT als möglicher Vergleichsarm aufgenommen. Dementsprechend war es für uns nicht nachvollziehbar, da sich die Leitlinie von der Priorisierung dieser Therapie nicht verändert hat, dass es hier zu einer Veränderung in der zVT kam.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Glaser hat sich noch gemeldet.

Frau Glaser (Servier Deutschland): Ich wollte noch einen Kommentar zum indirekten Vergleich machen. Wir haben nicht nur den Vergleich zur IDH1-Subgruppe vorgelegt, den wir aufgrund der hohen Zahlen auch nicht für ideal befinden, sondern wir haben auch die Vergleiche zu verschiedensten verfügbaren Datenschnitten und Zeitpunkten der Gesamtpopulation der VIALE-A und unserer AGILE-Studie vorgelegt. Ich möchte darauf hinweisen, dass wir konsistent, auch bei allen Fragezeichen, eine zumindest numerische Überlegenheit oder einen Trend hin zu einem Vorteil im Überleben haben. Was wir hier noch nicht besprochen haben, was aber bei der Entscheidung für eine Therapie durchaus diskutiert worden ist, dass wir sagen konnten, dass wir signifikante Vorteile haben bei unerwünschten Ereignissen, gerade bei Infektionen und bei febrilen Neutropenien. Ich glaube, das ist abgesehen vom Overall Survival, das einen konsistenten Trend zeigt, auch ein wichtiger Punkt, wenn man die Therapien gegeneinander betrachtet

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Dann habe ich noch Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Nur kurz zu diesem indirekten Vergleich, weil Sie jetzt beschrieben haben, dass Sie da Vorteile sehen. Sie haben den für die Teilpopulation gar nicht berechnet. Also einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher, in den Sie nur die IDH1-Patienten hineingenommen haben, haben Sie nicht gerechnet. Wenn man das machen würde – ich sage

nicht, dass man das tun sollte –, dann würde eine 1 vor dem Effektschätzer stehen. Ich glaube, dass das nicht sinnvoll ist. Wir haben die Unterschiede in der Ähnlichkeit diskutiert. Nur, dass das jetzt nicht so stehen bleibt, dass in dem adjustierten indirekten Vergleich auch ein Vorteil für Ivosidenib herausgekommen wäre.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Dann schaue ich noch einmal in die Runde, ob es weitere Hinweise oder Fragen gibt. Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann darf der pharmazeutische Unternehmer noch einmal zusammenfassend ausführen. Wer macht das?

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Das mache ich. Ich werde mich angesichts der fortgeschrittenen Zeit sehr kurz halten. Meine Damen und Herren, es hat sich jetzt herauskristallisiert, im Kern dieses Verfahren steht eine sehr konkrete Frage der Versorgung. Welche Therapieoptionen stehen unseren Patienten heute tatsächlich zur Verfügung? Welcher Unterschied wird durch Innovationen erreicht? Für die betroffene, häufig ältere, vulnerable Patientengruppe ist die HMA-Monotherapie weiterhin gelebte Realität. Genau in diesem Versorgungskontext zeigt Ivosidenib eine außergewöhnliche Wirksamkeit mit einem deutlichen Überlebensvorteil bei gleichzeitig handhabbarer Verträglichkeit. Eine Nutzenbewertung, die diesen Kontext vollständig berücksichtigt, kann daher aus unserer Sicht nur zu einem Ergebnis kommen: Der Zusatznutzen von Ivosidenib ist erheblich und für die Patienten von unmittelbarer Relevanz. – Ich danke Ihnen für die ausführliche Diskussion.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Dann danke ich auch noch einmal und schließe damit die Anhörung zu diesem Teil. Herzlichen Dank und einen schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 10:49 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2025-B-312 Ivosidenib

Stand: Januar 2026

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Ivosidenib
[neu diagnostizierte AML mit IDH1-R132-Mutation, Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V: - Decitabin/Cedazuridin (Beschluss vom 15. August 2024) - Ivosidenib (Beschluss vom 18. Januar 2024) - Venetoclax (Beschluss vom 02. Dezember 2021) - Glasdegib (Beschluss vom 18. Februar 2021) - Decitabin (Beschluss vom 02. Mai 2013) Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 10. August 2024) Arzneimittel, die in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML).
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivosidenib L01XX62 Tibsovo	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Tibsovo in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind.
Chemotherapien	
Azacitidin L01BC07 (Vidaza)	Vidaza ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen: […] - akute myeloische Leukämie (AML) mit 20-30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO) - AML mit > 30 % Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation.
Cytarabin L01BC01 (Cytarabin Accord)	Zur Induktion der Remission bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen und zur Behandlung anderer akuter Leukämien bei Erwachsenen und Kindern.
Daunorubicin L01DB02 Daunoblastin	<u>Erwachsene</u> Remissionsinduktion bei akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen (ALL) und bei akuten myeloischen Leukämien (AML). Die Anwendung erfolgt in Kombination mit anderen Zytostatika.
Decitabin L01BC08 Dacogen	Dacogen ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt.
Decitabin/Cedazuridin	Inaqovi wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
L01BC58 Inaqovi	
Doxorubicin L01DB01 Ribodoxo	[…] Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie […]
Idarubicin L01DB06 Zavedos	Erwachsene: Zavedos ist in Kombination mit anderen Zytostatika (z. B. Cytarabin) zur Remissionsinduktion und Konsolidierung bei unvorbehandelten Patienten mit akuten myeloischen Leukämien (AML, ANLL) im Erwachsenenalter angezeigt.
Etoposid L01CB01 Etopophos	<u>Entscheidung der Europäischen Komission zur Harmonisierung der Fachinformation von Etopophos:</u> Etopophos ist angezeigt in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie bei Erwachsenen und Kindern. (Stand Juni 2017; EMEA/H/A-30/1417; Entscheidung (2017)4521 of 26/06/2017)
Histamindihydro-chlorid L03AX14 Ceplene	Die Ceplene-Erhaltungstherapie ist indiziert für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) in erster Remission, die gleichzeitig mit Interleukin-2 (IL-2) behandelt werden. Die Wirksamkeit von Ceplene wurde bei Patienten über 60 Jahren nicht völlig nachgewiesen.
Tioguanin L01BB03 Tioguanin-Aspen	Induktions- und Konsolidierungsphase der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML).
Mitoxantron L01DB07 Ralenova	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
weitere Zytostatika	
Glasdegib L01XJ03 Daurismo	Daurismo wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC, low-dose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer akuter myeloischer Leukämie (AML) bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen.
Venetoclax L01XX52 Venclyxto	Venclyxto in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2025-B-312 (Ivosidenib)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	18. Dezember 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 27
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 41
Referenzen 44

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AML	Acute myeloid leukemia
ASCT	Autologous stem cell transplant
AZA	Azacitidine
BSC	Best Supportive Care
CR	Complete Remission
Cri	CR with incomplete hematologic recovery
DEC	Decitabine
DFS	Disease-free survival
DIC	Disseminated intravascular coagulation
EFS	Event-free survival
ELN	European LeukemiaNet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HIDAC	High-Dose Cytarabine
HR	Hazard Ratio
IC	Induction chemotherapy
LDAC	Cytarabin, low-dose
LoE	Level of Evidence
MLFS	Morphologic leukemia-free state
NMA	Network Meta-Analysis
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PR	Partial response
RCT	randomized controlled trial
RFS	relapse-free survival
RR	Relatives Risiko
SAE	severe adverse even
VEN	Venetoclax
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *akute myeloische Leukämie (AML)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.startpage.com*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 09.07.2025 abgeschlossen. Am 25.11.2025 erfolgte eine Überprüfung der iterativen Handsuche. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 672 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt acht Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Zhu J et al., 2024 [8].

Venetoclax combined chemotherapy versus chemotherapy alone for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of venetoclax (VEN) in combination with chemotherapy (chemo) versus chemo alone in the treatment of acute myeloid leukemia (AML).

Methodik

Population:

- adult patients with AML

Intervention/Komparator:

- VEN + chemo vs. chemo

Endpunkte:

- CR, CRi, MLFS, ORR, EFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- -06.2023
- PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cohort Studies: Newcastle-Ottawa Scale (NOS)
- RCTs: Cochrane Risk of Bias Assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 articles
- 3124 patients

Qualität der Studien:

- Siehe Table 1

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Baseline characteristics of include studies and methodological assessment.

Authors	Study period	Country	Study design	Types of AML	Patients (n)	Median age(years)	Male(n)	Median follow-up	Combination chemother-apy regimen	Chemotherapy alone	Quality score
					Venetoclax +chemo/ Chemo	Venetoclax +chemo/ Chemo	Venetoclax +chemo/ Chemo				
Cherry (8)	2007-2020	USA	Cohort	Newly diagnosed AML	143/149	68.35/52.47	72/78	4.65years	The simultaneous combination of ven and aza at any dose or schedule, and 149 received IC, defined as a multiday cytarabine-containing regimen at $100 mg/m^2 per day	Intensive chemotherapy	7
DiNardo (10)	2017-2019	USA	RCT	Previously untreated patients with confirmed AML who were ineligible for standard induction therapy	286/145	75.67/75.91	172/87	20.5 months	Venetoclax (Venetoclax was administered orally, once daily, with food. For mitigation of the tumor lysis syndrome during cycle 1, the dose of venetoclax was 100 mg on day 1 and 200 mg on day 2; on day 3, the target dose of 400 mg was reached and continued until day 28) + azacitidine (5 mg per square meter of body-surface area, subcutaneously or intravenously, on days 1 through 7 every 28-day cycle)	Placebo + azacitidine (5 mg per square meter of body-surface area, subcutaneously or intravenously, on days 1 through 7 every 28-day cycle)	NA
Gershon (12)	2014-2021	USA	Cohort	Newly diagnosed AML	619/480	74.80/75.80	383/295	6.3 months	Venetoclax + HMAs (Aza ± hydroxyurea, or Dec ± hydroxyurea)	HMA monotherapy (Aza ± hydroxyurea, or Dec ± hydroxyurea)	6
Kwag (13)	2013-2021	Korea	Cohort	Newly diagnosed AML	74/74	71.35/72.71	32/37	8.5 months	The DEC+VEN group received the same daily dose of DEC for five days combined with 28 days of VEN (400 mg daily) per cycle.	DEC monotherapy consisted of administering 20 mg/m2 intravenous DEC daily for five days.	8
Lachowiez (14)	2010-2021	USA	Cohort	Newly diagnosed AML	85/194	46.06/49.60	44/87	30 months	Venetoclax + IC (FLAG-IDA or CLIA)	IC (FIA, CLIA, or CIA)	8
Maiti (5)	2005-2020	USA	Cohort	Relapsed or refractory AML	65/130	62.14/57.20	39/72	49.3 months	Decitabine 20 mg/m2 daily for 10 days every 4 to 6 weeks with venetoclax 400 mg daily or equivalent (with concomitant azole antifungals) for induction.	IC (salvage therapy with idarubicin with cytarabine (IA), with or without cladribine (CLIA), clofarabine (CIA), or fludarabine (FIA or FLAG- IDA)–based regimens)	9
Maiti (15)	2000-2019	USA	Cohort	Newly diagnosed AML	85/85	73.06/71.94	45/48	81.2 months	The regimen comprised of daily venetoclax with decitabine 20 mg/m2 IV for 10 days for "induction", followed by decitabine for 5-days as consolidation.	Intensive chemotherapy containing at least moderate dose of cytarabine 1 g/m2/d	8

TABLE 1 Continued

Authors	Study period	Country	Study design	Types of AML	Patients (n)	Median age(years)	Male(n)	Median follow-up	Combination chemotherapy regimen	Chemotherapy alone	Quality score
					Venetoclax +chemo/ Chemo	Venetoclax +chemo/ Chemo	Venetoclax +chemo/ Chemo				
									Venetoclax dose was 400 mg daily or equivalent with concomitant azoles.		
Park (16)	2018-2021	Korea	Cohort	Relapsed or refractory AML	54/89	49.41/48.58	24/52	22.5 months	VEN with HMA (VEN/HMA) or with LDAC (VEN/LDAC) was administered in 28-day cycles.	IC (MEC, FLANG, or FLAG-IDA)	8
Wei (9)	2017-2019	Multicenter	RCT	AML who had not received prior AML treatment and were ineligible for intensive chemotherapy	142/68	74.99/74.34	78/39	17.5 months	Venetoclax (100 mg venetoclax orally on day 1, 200 mg on day 2, 400 mg on day 3, and 600 mg daily on days 4–28 of cycle 1 and daily in all subsequent 28-day cycles) + LDAC (20 mg/m2 subcutaneously on days 1–10 of each 28-day cycle)	Placebo + LDAC (20 mg/m2 subcutaneously on days 1–10 of each 28-day cycle)	NA

AML, acute myeloid leukemia.

TABLE 2 Subgroup analysis.

Subgroup	CR				CRi				MLFS				Overall response				OS				EFS			
	Study	OR [95%CI]	*P* value	I^2	Study	OR [95%CI]	*P* value	I^2	Study	OR [95%CI]	*P* value	I^2	Study	OR [95%CI]	*P* value	I^2	Study	HR [95% CI]	*P* value	I^2	Study	HR [95% CI]	*P* value	I^2
Total	7	1.74 [1.12-2.69]	0.01	65%	6	2.88 [1.99-4.18]	<0.00001	35%	5	3.49 [1.80-6.74]	0.0002	0%	5	3.05 [1.58-5.86]	0.0009	77%	8	0.68 [0.61-0.76]	<0.00001	2%	4	0.53 [0.43-0.64]	<0.00001	0%
Study design																								
RCT	1	4.94 [1.85-13.18]	0.001	NA													2	0.67 [0.55-0.82]	<0.00001	0%	1	0.61 [0.44-0.85]	0.003	NA
Cohort	6	1.51 [1.02-2.25]	0.04	55%													6	0.68 [0.60-0.77]	<0.00001	29%	3	0.49 [0.38-0.62]	<0.00001	0%
Combining scheme																								
Venetoclax +azacitidine	1	0.91 [0.57-1.46]	0.7	NA	1	3.63 [1.15-11.40]	0.03	NA	1	1.71 [0.54-5.35]	0.36	NA	1	1.40 [0.83-2.36]	0.21	NA	1	0.66 [0.52-0.84]	0.0006	NA				
Venetoclax +decitabine	3	2.23 [1.34-3.69]	0.002	32%	3	3.79 [2.36-6.08]	<0.00001	0%	2	3.61 [1.37-9.49]	0.009	0%	2	5.45 [2.13-13.94]	0.0004	73%	3	0.55 [0.43-0.71]	<0.00001	0%	2	0.47 [0.35-0.61]	<0.00001	0%
Venetoclax +IC	1	1.16 [0.61-2.20]	0.66	NA	1	0.69 [0.22-2.17]	0.52	NA	1	21.48 [1.14-403.52]	0.04	NA					1	0.63 [0.35-1.13]	0.12	NA	1	0.57 [0.34-0.96]	0.03	NA
Venetoclax +cytarabine	1	4.94 [1.85-13.18]	0.001	NA													1	0.70 [0.50-0.98]	0.04	NA	1	0.61 [0.44-0.85]	0.003	NA
Region																								
Asia	2	2.18 [0.73-6.49]	0.16	75%	2	3.11 [1.52-6.34]	0.002	0%	2	4.75 [0.98-23.14]	0.05	0%	2	4.26 [1.00-18.22]	0.05	88%	2	0.77 [0.56-1.05]	0.09	71%				
America	4	1.31 [0.88-1.93]	0.18	39%	4	2.80 [1.81-4.33]	<0.00001	58%	3	3.23 [1.56-6.70]	0.002	31%	3	2.39 [1.21-4.68]	0.01	64%	5	0.67 [0.59-0.75]	<0.00001	0%				
Types of AML																								
Newly diagnosed	5	1.97 [1.06-3.66]	0.03	76%	4	0.35 [0.13-0.96]	0.04	0%	3	2.91 [1.17-7.23]	0.02	24%	3	3.44 [0.99-11.94]	0.05	88%	6	0.67 [0.60-0.75]	<0.00001	0%	3	0.55 [0.44-0.68]	<0.00001	0%
Relapsed or refractory	2	1.37 [0.83-2.27]	0.22	0%	2	2.89 [1.88-4.43]	<0.00001	59%	2	4.32 [1.67-11.17]	0.003	0%	2	2.71 [1.63-4.52]	0.0001	18%	2	0.74 [0.54-1.02]	0.06	76%	1	0.46 [0.30-0.71]	0.0004	NA

AML, Acute myeloid leukemia; CR, complete remission; CRi, CR with incomplete hematologic recovery; MLFS, morphologic leukemia-free state; EFS, Event-Free Survival; OS, overall survival; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; HR, hazard ratio; IC, intensive chemotherapy.

Studienergebnisse:

- Event-free survival and OS
  - (1) EFS: Seven studies reported the EFS of the patients. The results showed that the VEN+chemo group had a longer EFS compared to the chemo alone group, and the combined effect was statistically significant (HR=0.53, 95%CI: 0.43-0.64). There was no significant heterogeneity in the study results (I^2 = 0%, P=0.65), as depicted in Figure 2E. The funnel plot (Figure 3E), and Egger's test (P=0.781) found no obvious publication bias;
  - (2) OS: Eight studies used OS as the evaluation measure. The results showed that the VEN+chemo group had a longer OS compared to the chemo alone group, and the combined effect was statistically significant (HR=0.68, 95%CI: 0.61-0.76). There was no significant heterogeneity in the study results (I^2 = 2%, P=0.42), as depicted in Figure 2F. The funnel plot (Figure 3F), and Egger's test (P=0.551) exhibited no significant publication bias.
- Safety
  - We found that almost all patients experienced at least one AE (99%). The most prevalent AEs observed in both study groups included neutropenia, thrombocytopenia, nausea, and infection. Although the SAEs incidence in VEN+chemo group was higher than chemo alone group, but the difference was not statistically significant(P>0.05) in AEs and SAEs. Early 30-day mortality, of VEN+chemo group was superior to the chemo alone group (OR=0.23, 95%CI=0.12-0.48, P<0.0001).

Anmerkung/Fazit der Autoren

VEN-based combination therapy demonstrates significant efficacy and a favorable safety profile in patients with AML, potentially providing a more appropriate treatment option. Nevertheless, due to the limited available literature and the presence of heterogeneity and potential publication bias, it is imperative to undertake further prospective studies in the future. These studies are essential for providing more accurate and convincing evidence to guide therapeutic decisions in patients.

Kommentare zum Review

Review kombiniert RCTs und Kohortenstudien.

Es ist unklar, wie viele Personen in den eingeschlossenen Studien des Reviews neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, haben.

Li X et al., 2023 [5].

Comparative efficacy of venetoclax-based combination therapies and other therapies in treatment-naive patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy: a network meta-analysis

Fragestellung

This NMA aimed to compare the relative efficacy of VEN-based combinations (VEN + AZA and VEN + LDAC) with AZA, LDAC, and DEC monotherapies and BSC alone, in adult patients with untreated AML deemed ineligible for intensive chemotherapy.

Methodik

Population:

- Treatment-naive adult patients (age ≥ 18 years) with AML
- ineligible for intensive chemotherapy

Intervention/Komparator:

- VEN-based combinations (VEN + AZA and VEN + LDAC) vs. AZA, LDAC, and DEC monotherapies and BSC alone

Endpunkte:

- CR, Cri, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- -10.2020
- MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and Database of Abstracts of Reviews of Effects

Qualitätsbewertung der Studien:

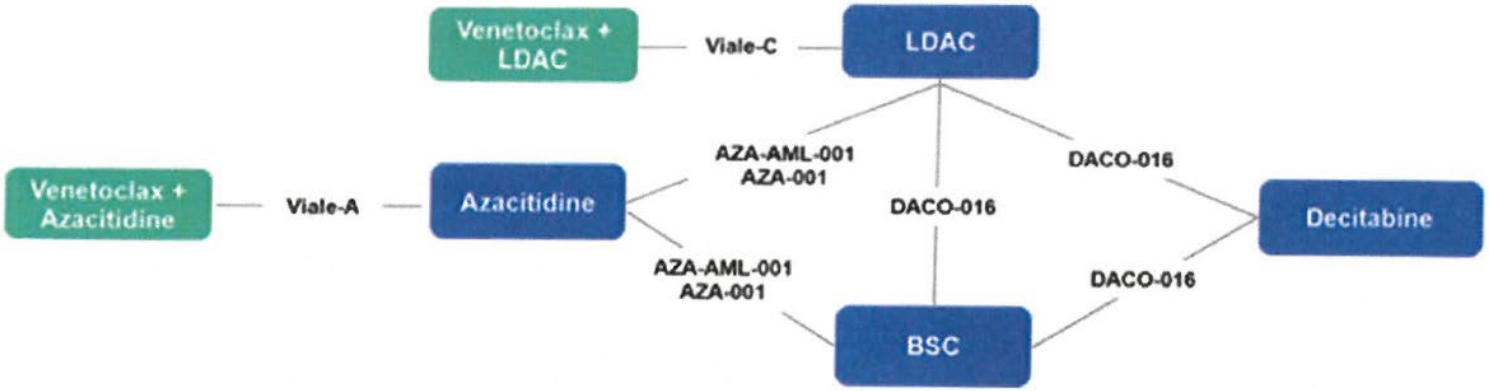
- Centre for Reviews and Dissemination risk of bias assessment checklist for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5

Figure 2. Network diagram for the NMA of CR + CRi and OS.



Notes: CR + CRi was not available for AZA-001. The HR for OS reported for DACO-016 was used for DEC versus LDAC because 88% patients in the treatment choice arm received LDAC. AZA indicates azacitidine; BSC, best supportive care; CR + CRi, complete remission + complete remission with incomplete blood count recovery; DEC, decitabine; HR, hazard ratio; LDAC, low-dose cytarabine; NMA, network meta-analysis; OS, overall survival; VEN, venetoclax.

Charakteristika der Population/Studien:

Table S4. Summary of study characteristics for trials included in the NMA

Trial	Trial Registration Number	Blinding	Study Population	Treatment Arm	Sample Size
AZA-AML-001 (Dombret et al., 2015)[1,2]	NCT01074047	Open-label	Patients age ≥ 65 years with newly diagnosed AML and >30% bone marrow blasts	CCR - combined	247
				AZA - combined	241
				CCR - preselected BSC	45
				AZA - preselected BSC	44
				CCR - preselected LDAC	158
				AZA - preselected LDAC	154
				CCR - preselected IC	44
				AZA - preselected IC	43
AZA-001 (Fenaux et al., 2009)[3,4]	NCT00071799	Open-label	AML patients with ≥20% bone marrow or peripheral blasts based on central bone marrow review (i.e., with FAB-defined RAEB-t and WHO-defined AML)	CCR - combined	58
				AZA - combined	55
				CCR - preselected BSC	27
				AZA - preselected BSC	36
				CCR - preselected LDAC	20
				AZA - preselected LDAC	14
				CCR - preselected IC	11
				AZA - preselected IC	5
DACO-016 (Kantarjian et al., 2012)	NCT00260832	Open-label	≥ 65 years old with newly diagnosed, histologically confirmed de novo or secondary AML (≥20% blasts) and poor- or intermediate-risk cytogenetics (Southwest Oncology Group categorization), ECOG PS of 0 to 2, WBC count ≤40,000/mm, bilirubin ≤1.5 × the ULN, AST or ALT ≤2.5 × the ULN, creatinine clearance ≥40 mL/min, and life expectancy ≥12 weeks	DEC	242
				LDAC	215
				BSC	28
Viale-A (Dinardo et al., 2020)	NCT02993523	Double-blind	Treatment-naïve patients with AML ineligible for intensive therapy	AZA	145
				Venetoclax + AZA	286
Viale-C (Wei et al., 2020)	NCT03069352	Double-blind	Treatment-naïve patients with AML who are considered ineligible for anthracycline-containing intensive induction chemotherapy	LDAC	68
				Venetoclax + LDAC	143

Abbreviations: AZA: Azacitidine; AML: Acute Myeloid Leukemia; ALT: Alanine Transaminase; AST: Aspartate Transaminase; BSC: Best Supportive Care;

Abbreviations: AZA: Azacitidine; AML: Acute Myeloid Leukemia; ALT: Alanine Transaminase; AST: Aspartate Transaminase; BSC: Best Supportive Care; CR+CRi: Complete Remission + Complete Remission with Incomplete Blood Count Recovery; CCR: Conventional Care Regimens; DEC: Decitabine; ECOG: Eastem Cooperative Oncology Group; FAB: French-American-British Classification; IC: Intensive chemotherapy; LDAC: Low-dose Cytarabine; NMA: Network Meta-analysis; RAEB-t: Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation; ULN: Upper Limit of Normal; VEN: Venetoclax; WBC: White Blood Cell; WHO: World Health Organization.

Notes:

[l] AZA-AML-001 included patients >30% bone marrow blasts. Patients were randomly assigned on the basis of local pathology assessment of baseline bone marrow blast count, which was subsequently reviewed by the central pathologist; in a small number of cases, baseline blast count was <30% upon central review.

[2] In AZA-AML-001, randomization was stratified by preselected CCR (BSC, LDAC, or IC). Patients assigned to CCR received their preselected treatment.

[3] AZA-001 included patients with 20-30% bone marrow blasts. One patient in the BSC group had a bone marrow blast count of 13% but was included based on a peripheral blast count of 20%. In addition, one patient in the LDAC arm had blast count of34%.

[4] In AZA-001, patients were randomly assigned to receive AZA or their preselected CCR (LDAC, BSC, or IC).

Table S6. Summary of OS for trials included in the NMA

Trial	Treatment Arm	N	OS	
			Hazard Ratio	95% CI
AZA-AML-001 (Dombret et al., 2015)[1]	BSC	45	Reference	
	AZA	44	0.60	[0.38, 0.95]
AZA-AML-001 (Dombret et al., 2015)[1]	LDAC	158	Reference	
	AZA	154	0.90	[0.70, 1.16]
AZA-001 (Fenaux et al., 2009)[2]	BSC	27	Reference	
	AZA	36	0.48	[0.24, 0.94]
AZA-001 (Fenaux et al., 2009)[2]	LDAC	20	Reference	
	AZA	14	0.37	[0.12, 1.13]
DACO-016 (Kantarjian et al., 2012)[3]	LDAC	243	Reference	
	DEC	242	0.82	[0.68, 0.99]
Viale-A (Dinardo et al., 2020)	AZA	145	Reference	
	VEN + AZA	286	0.66	[0.52, 0.85]
Viale-C (Wei et al., 2020)	LDAC	68	Reference	
	VEN + LDAC	143	0.70	[0.50, 0.99]

Abbreviations: AZA: Azacitidine; BSC: Best Supportive Care; CI: Confidence Interval; DEC: Decitabine; HR: Hazard Ratio; LDAC: Low-dose Cytarabine; NMA: Network Meta-analysis; OS: Overall Survival; TC: Treatment Choice; VEN: Venetoclax.

[l] AZA-AML-001 included patients >30% bone marrow blasts. Patients were randomly assigned because of local pathology assessment of baseline bone marrow blast count, which was subsequently reviewed by the central pathologist; in a small number of cases, baseline blast count was <30% upon central review.

[2] AZA-001 included patients with 20-30% bone marrow blasts. One patient in the BSC group had a bone marrow blast count of 13% but was included based on a peripheral blast count of20%. In addition, one patient in the LDAC arm had blast count of34%.

[3] In DACO-016, the HR of OS was reported for DEC vs. treatment choice (TC) (LDAC or BSC), not specifically for DEC vs. LDAC or DEC vs. BSC. Given that most patients in the TC arm (88%) received LDAC, the HR for DEC.

Qualität der Studien:

Table S7. Risk of bias assessment

Study name	*Q1. Was randomization carried out appropriately?*	*Q2. Was the concealment of treatment allocation adequate?*	*Q3. Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?*	*Q4. Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?*	*Q5. Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? If so, were they explained or adjusted for?*	*Q6. Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?*	*Q7. Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?*
	Risk of bias (High/Low/Unclear)	*Risk of bias (High/Low/Unclear)*	*Risk of bias (High/Low/Unclear)*	*Risk of bias (High/Low/Unclear)*	*Risk of bias (High/Low/Unclear)*	*Risk of bias (High/Low/Unclear)*	*Risk of bias (High/Low/Unclear)*
AZA-AML-001 (Dombret et al., 2015[1])	Low	Low	Low	High	Low	Unclear	Unclear
AZA-001 (Fenaux et al., 2009[2])	Low	Low	Low	High	High	High	Unclear
DACO-016 (Kantarjian et al., 2012[5])	Low	Unclear	Low	High	Low	Unclear	Unclear
VIALE-A (Dinardo et al., 2020[6])	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
VIALE-C (Wei et al., 2020[7])	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear

AML: Acute myeloid leukemia; AZA: Azacitidine.

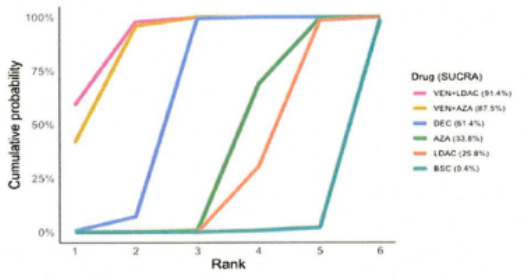
Studienergebnisse:

Table 2. Pairwise treatment comparisons of OS.

Treatment comparison for OS, HR (95% credible interval)					
VEN + AZA	VEN + LDAC	AZA	LDAC	DEC	BSC
0.81 (0.50, 1.32)					
0.66* (0.52-0.85)	0.81 (0.54-1.24)				
0.57* (0.41-0.81)	0.70* (0.50-0.99)	0.86 (0.67-1.10)			
0.70 (0.47-1.03)	0.86 (0.58-1.26)	1.05 (0.77-1.43)	1.22* (1.01-1.47)		
0.37* (0.24-0.59)	0.46* (0.26-0.80)	0.56* (0.38-0.82)	0.65 (0.41-1.01)	0.53* (0.33-0.86)	

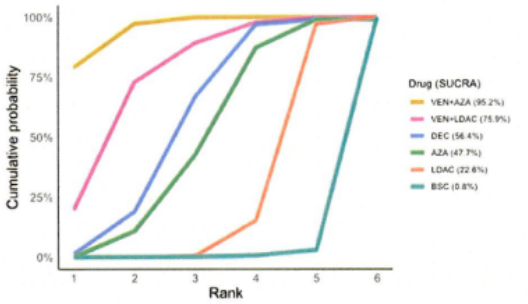
Note. Comparisons between treatments should be read as the hazard ratio for the column-defining treatment versus the row-defining treatment. A hazard ratio below one favors the column-defining treatment.
AZA indicates azacitidine; BSC, best supportive care; DEC, decitabine; HR, hazard ratio; LDAC, low-dose cytarabine; OS, overall survival; VEN, venetoclax.
*Significant results: the 95% credible interval does not contain one.

Figure 3. SUCRA plots for CR + CRi.



Note: The SUCRA value represents the probability that a treatment is among the most effective options. The higher the SUCRA value and the closer to 100%, the higher the likelihood that a therapy is in the top rank or one of the top ranks among all evaluated treatments. SUCRA(i) can be interpreted as the average proportion of treatments with a probability of being less effective than i. AZA indicates azacitidine; BSC, best supportive care; CR + CRi, complete remission + complete remission with incomplete blood count recovery; DEC, decitabine; LDAC, low-dose cytarabine; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; VEN, venetoclax.

Figure 4. SUCRA plots for OS.



Note: The SUCRA value represents the probability that a treatment is among the most effective options. The higher the SUCRA value and the closer to 100%, the higher the likelihood that a therapy is in the top rank or one of the top ranks among all evaluated treatments. SUCRA(i) can be interpreted as the average proportion of treatments with a probability of being less effective than i. AZA indicates azacitidine; BSC, best supportive care; DEC, decitabine; LDAC, low-dose cytarabine; OS, overall survival; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; VEN, venetoclax.

Anmerkung/Fazit der Autoren

[…] head-to-head clinical trials directly comparing VEN-based combination therapies with alternative therapies remain scarce. To address this knowledge gap, the present NMA study indirectly compared VEN + AZA and VEN + LDAC with conventional care regimens and found significant improvements in OS and remission rates relative to AZA. LDAC, and BSC alone. The demonstration of improved outcomes with VEN-based combination therapies among treatment-naive patients with AML who are ineligible for intensive chemotherapy in turn reinforces clinical guideline recommendations directing their use toward this patient population. Future indirect comparisons of VEN-based combination therapies and alternative therapies are warranted once more clinical trial results become available to strengthen and broaden the network.

Kommentare zum Review

Die systematischen Reviews von [7] und [3] beschäftigten sich ebenfalls mit weniger intensiven und/oder Venetoclax-basierten Therapien für Personen, die für eine Standard-Induktionschemotherapie ungeeignet sind. Da alle verglichenen Therapien in dieser NMA enthalten sind, werden sie nicht einzeln dargestellt.

Es ist unklar, wie viele Personen in den eingeschlossenen Studien des Reviews neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, haben. Im Diskussionsteil des Reviews wird ausgeführt, dass Klinische Studien außerdem gezeigt haben, dass VEN + AZA und VEN + LDAC bei allen Mutationssubtypen der AML wirksam sind, wobei neu diagnostizierte Patienten mit IDH1/2- und NPMl-mutierter AML tendenziell sogar noch besser auf die Therapie ansprechen als die Gesamtpopulation.

24. DiNardo CD, Jenas BA. Pullarkat V. et ai. Azaciddine and venetodax in previously untreated acute myeloid leukemia. N EnglJ Med. 2020;383(7):617-629.
25. Wei AH. Montesinos P, Ivanov V, et ai. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML inetigible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Bfood. 2020;135(24):2137-2145.

Heuser M et al., 2023 [4].

Therapies for acute myeloid leukemia in patients ineligible for standard induction chemotherapy: a systematic review

Fragestellung

The objective of this systematic literature review (SLR) was to identify and qualitatively assess the clinical efficacy and safety evidence for current and emerging treatments for patients with newly diagnosed AML who are ineligible for first-line IC.

Methodik

Population:

- Adult patients with newly diagnosed AML who are ineligible for first-line IC.

Intervention/Komparator:

- chemotherapy (decitabine, azacitidine, FLUGA [fludarabine, cytarabine and filgrastim], sapacitabine, ATRA [all-trans retinoic acid], LDAC, GRASPA [L-asparaginase encapsulated in red blood cells, eryaspase] and guadecitabine), immunotherapy (lenalidomide, durvalumab, talacotuzumab, lintuzumab and gemtuzumab ozogamicin), targeted therapy (venetoclax, enasidenib, gilteritinib, ivosidenib, volasertib, glasdegib, barasertib [AZD1152] and tipifarnib), and BSC.

Endpunkte:

- OS, event-free survival [EFS], relapse-free survival [RFS], disease-free survival [DFS], complete response [CR], partial response [PR] and adverse events [AEs]

Recherche/Suchzeitraum:

- -10.2021
- Embase, MEDLINE, Cochrane

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane ROB2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 unique studies
- reported in 60 publication

Charakteristika der Population/Studien:

Table S6. Summary of key characteristics of included studies

Study	Secondary publications	Trial phase	Patient population	Treatment arms	Sample size	Primary outcomes	Secondary outcomes	Follow-up, median (mo)
HMAs								
HMAs vs chemotherapy								
PETHEMA-FLUGAZA (NCT02319135) [53]	[18]	III	Previously untreated patients ineligible for standard IC	FLUGA	283	OS	2- and 3-year OS, EFS, DFS, RFS; cumulative incidence of relapse; CR according to % of MRD in bone marrow as assessed by flow cytometry; ORR (CR plus CR with incomplete haematological recovery); early mortality at 30 and 60 days	32.90
				Azacitidine				29.10
SEAMLESS (NCT01303796) [44]	NA	III	Newly diagnosed patients ineligible for IC	Sapacitabine + decitabine	482	OS	CR, CRp, PR, HI, and stable disease with corresponding durations, transfusion requirements, duration of hospitalizations, 1-year survival	NR
				Decitabine				
DECIDER (NCT00867672, EudraCT: 2009-009916-33, DRKS00000733) [46]	[62, 70]	II	Primary or secondary AML (≥20% blasts in the peripheral blood or bone marrow who are treatment-naïve patients ineligible for standard remission-IC	Decitabine	204	ORR	OS, EFS, PFS, overall best response (CR, CRi, PR, antileukemic effect), HRQoL, AEs	25.1[a]
				Valproate + decitabine				
				ATRA + decitabine				
				Valproate + ATRA + decitabine				
HMAs vs immunotherapy								
NCT01358734 [47]		II	Newly diagnosed patients ineligible to receive a transplant	Lenalidomide	88	OS	CR, CRi, remission duration	NR
				Azacitidine + lenalidomide				
				Azacitidine				
NCT02775903 [56]	NA	II	Previously untreated patients ineligible for IC	Durvalumab + azacitidine	129	ORR, CR, CRi	OS, PFS, safety	NR

				Azacitidine				
NCT02472145 [50]	[90]	II/III	Patients with untreated AML who are ineligible for intense IC or HSCT	Talacotuzumab + decitabine Decitabine	316	EFS	CR rate, OS, CR+CRi rate, ORR, HRQoL, safety	NR
HMAs vs targeted therapy								
VIALE-A (NCT02993523) [38]	[73, 87]	III	Previously untreated, sAML, ineligible for IC	Venetoclax + azacitidine Azacitidine + placebo	433	OS	CRc (CR or CRi), CRh, CR by the initiation of cycle 2, RBC and PLT TI, OS in molecular and cytogenetic subgroups, EFS, MRD by flow cytometry, QoL	20.5
AG221-AML-005 (NCT02677922) [39]	[63]	II	Newly diagnosed, mutant-*IDH2* AML ineligible for IC	Enasidenib + azacitidine Azacitidine	101	Safety, tolerability, recommended combination dose of enasidenib	ORR, CRh	NR
NCT02752035 [54]	NA	III	Newly diagnosed m*FLT3* AML patients ineligible for IC	Gilteritinib + azacitidine Azacitidine	123	OS	EFS, response rates, safety/tolerability, PK	9.76 17.97
AGILE (NCT03173248) [49]	NA	III	Previously untreated patients with *IDH1* mutation and ineligible for IC	Ivosidenib + azacitidine Azacitidine + placebo	146	EFS	OS, CR rate, CR+CRh rate, ORR, HRQoL, safety	12.4
LDAC								
LDAC vs chemotherapy								
AML-16 (ISRCTN 11036523; NCT00454480) [35]	NA	II/III	Previously untreated patients ineligible for IC	LDAC Clofarabine	406	OR, CRi, ORR	Resistant disease, induction death, mortality, OS, RFS, survival from CR, survival from non-CR, survival from relapse	25.0
ISRCTN40571019; ISRCTN11036523 [34]	NA	II/III	Untreated AML patients ineligible for IC	LDAC Sapacitabine	143	ORR	OS, RFS	NR

LDAC vs immunotherapy								
NCT00528333 [52]	NA	IIb	Untreated AML patients	Lintuzumab + LDAC LDAC + placebo	211	OS	PLT and RBC transfusion requirements, infections/fevers requiring hospitalisation or IV antibiotics, and serial peripheral blood counts, HRQoL	NR
LI-1 [36]	NA	II	AML patients unsuitable for IC	Lenalidomide + LDAC LDAC	202	OS, complete remission (CR + CRi) achievement, reasons for failure, duration of response (CR/CRi), relapse rates and deaths in first CR	Toxicity, supportive care requirements, QoL assessments (measured using EORTC QLQ-30, EQ5D and HADS tools)	NR
LDAC vs targeted therapy								
BI 1230.4 (NCT00804856) [40]	NA	II	Previously untreated AML patients ineligible for IC	Volasertib + LDAC LDAC	87	ORR	EFS, RFS, OS, and incidence and intensity of AEs, PK	28.3
VIALE-C (NCT03069352) [55]	[81, 82, 84]	III	Previously untreated AML ineligible for IC	Venetoclax + LDAC LDAC + placebo	211	OS	Response rate, TI, EFS	12.0
BRIGHT AML 1003 (NCT01546038) [37]	[66, 67, 69, 72, 75, 76, 79, 80, 86, 89]	II	Newly diagnosed AML patients ineligible for IC	Glasdegib + LDAC LDAC	132	OS	Clinical efficacy endpoints, safety and tolerability, PK, PD, effect on QTc interval	21.7[a]
	NA	III		Volasertib + LDAC	666	ORR	OS, safety	NR

POLO-AML-2 (NCT01721876) [41]			Previously untreated (except for hydroxyurea) AML ineligible for standard IC	LDAC + placebo				
SPARK-AML1 (NCT00952588) [31]	NA	II/III	Newly diagnosed, de-novo, sAML patients ineligible for IC with anthracycline-based combination chemotherapy	Barasertib LDAC	74	CR	DoR, DFS, time to complete response, OS, % of patients with worsened TOI, % of patients with worsened FACT-Leu score	NR
LDAC vs other								
ENFORCE (NCT01810705; EudraCT 2012-002026-78) [32]	NA	IIb	Newly diagnosed patients, ineligible for IC	LDAC + GRASPA LDAC	123	OS	CR, Cri, PR, PFS, QoL, RFS, safety, hospitalisations, transfusion dependence, PK, PD, immunogenicity, biomarker cytogenetic testing	24
BSC								
BSC vs immunotherapy								
AML-19 (NCT00091234) [33]	[59]	III	Previously untreated, de-novo, sAML patients ineligible for IC	Gemtuzumab ozogamicin BSC	237	OS	Safety	NR
BSC vs targeted therapy								
FIGHT-AML-301 (NCT00093990) [43]	[88]	III	Newly diagnosed de-novo or sAML patients ineligible for IC	Tipifarnib BSC	457	OS	PFS, CR, CR duration, rate of morphologic leukaemia-free state, 1-year survival	18.7[b]
Others								
DACO-016 (NCT00260832) [45]	[60, 65, 71, 77, 78, 83]	III	Newly diagnosed, de-novo or sAML patients	Decitabine Treatment choice (supportive care or LDAC)	485	OS	CR, safety	NR
Mohammed et al. [48]	NA	NR		LDAC	60	OS		NR

			Newly diagnosed patients ineligible for standard of care	BSC			Comparison of the QoL regarding the length of hospital stays, mode and frequency of hospital admission in the two groups	
AZA-AML-001 (NCT01074047) [42]	[64, 74]	III	Newly diagnosed, de-novo or sAML not considered eligible for HSCT	Azacitidine CCR	488	OS	OS and OS in patient subgroup, CR, CRi, PR, stable disease, EFS, RFS, RBC and PLT TI	24.4
ASTRAL-1 (NCT02348489) [51]	[57, 58, 68, 85]	III	Untreated AML patients ineligible for IC	Guadecitabine Treatment choice (azacitidine, decitabine, or LDAC)	815	CR, OS	PFS, EFS	25.5

[a] Median follow-up for OS

[b] Median days converted to median months

AEs, adverse events; AML, acute myeloid leukaemia; ATRA, all-trans retinoic acid; BSC, best supportive care; CCR, conventional care regimen; CR, complete response/complete remission; CRc, composite complete remission; CRh, complete remission with partial haematological recovery; CRi, complete remission with incomplete blood count recovery; CRp, complete remission with incomplete platelet recovery; DFS, disease free survival; DoR, duration of response; DRKS, Deutsches Register Klinischer Studien (German Clinical Trials Register); EFS, event-free survival; EORTC QLQ-30, European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EQ5D, EuroQoL five-dimension scale; EudraCT, European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; FACT-Leu, Functional Assessment of Cancer Therapy - Leukaemia ; FLT3, FMS-like tyrosine kinase 3; FLUGA, fludarabine, cytarabine, and filgrastim; GRASPA, L-asparaginase encapsulated in red blood cells, eryaspase; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HI, haematologic improvement; HMA, hypomethylating agents; HRQoL, health-related quality of life; HSTC, hematopoietic stem cell transplantation; IC, induction chemotherapy; IDH, isocitrate dehydrogenase; ISRCTN, International Standard Randomised Controlled Trial Number; LDAC, low dose cytarabine; mo, months; MRD, measurable residual disease; NA, not available; NCT, national clinical trial; NR, not reported; ORR, overall objective response rate; OS, overall survival; PD, pharmacodynamic; PFS, progression- free survival; PK, pharmacokinetics; PLT, platelet; PR, partial response; QoL, quality of life; QTc, corrected QT; RBC, red blood cell; RFS, relapse-free survival; sAML, secondary acute myeloid leukaemia; TI, transfusion independence; TOI, trial outcome index.

Qualität der Studien:

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
VIALE-C [55]	+	+	+	+	+	+
VIALE-A [38]	+	+	+	+	+	+
BI 1230.4 [40]	!	!	+	+	!	!
NCT00528333 [52]	+	+	+	+	+	+
BRIGHT AML 1003 [37]	!	!	+	!	+	!
POLO-AML-2 [41]	+	+	+	+	+	+
ISRCTN40571019/ISRCTN11036523 [34]	!	+	+	+	+	!
NCT01358734 [47]	+	+	+	+	!	!
FIGHT-AML-301 [43]	+	+	+	+	+	+
NCT02775903 [56]	!	-	+	+	!	-
AML-19 [33]	+	+	+	+	+	+
Mohammed et al. 2021 [48]	!	!	+	+	!	!
AML-16 [35]	!	+	+	+	+	!
PETHEMA-FLUGAZA [53]	!	+	+	+	+	!
SEAMLESS [44]	+	!	+	+	+	!
AG221-AML-005 [39]	+	!	+	+	+	!
DECIDER [46]	+	+	+	+	+	+
DACO-016 [45]	+	+	+	+	+	+
ASTRAL-1 [51]	!	!	+	!	+	!
AZA-AML-001 [42]	+	+	+	+	+	+
LI-1 [36]	!	-	+	-	!	-
NCT02752035 [54]	!	-	+	-	+	-
AGILE [49]	+	+	+	+	+	+
NCT02472145 [50]	+	+	+	+	+	+
SPARK-AML1 [31]	!	!	+	-	+	-
ENFORCE [32]	+	!	+	-	+	-

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

D1 Randomisation process
D2 Deviations from the intended interventions
D3 Missing outcome data
D4 Measurement of the outcome
D5 Selection of the reported result

Figure 6. Risk of bias.

Studienergebnisse:

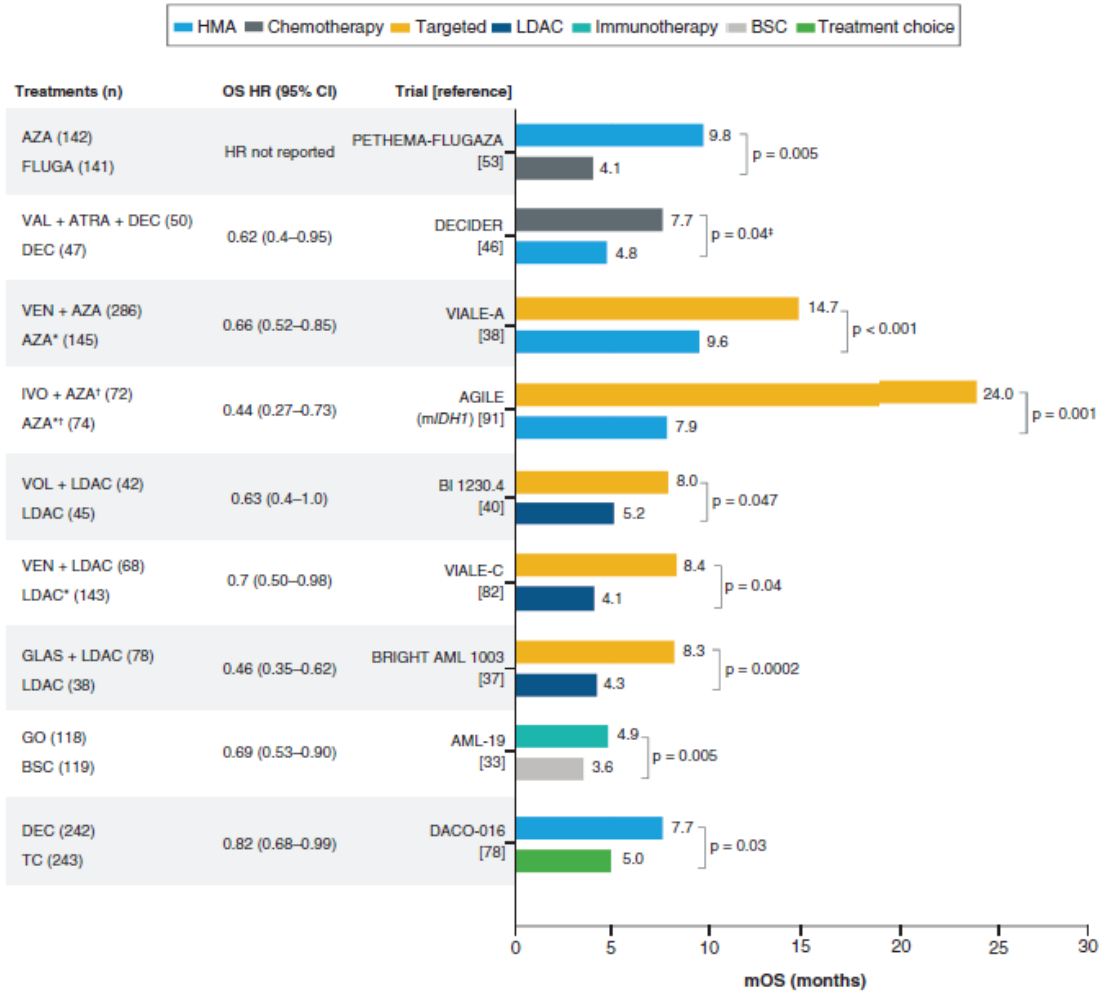


Figure 2. Comparison of mOS outcomes among trials with statistically significant differences between treatment groups.
*Added to placebo.
†AGILE specifically enrolled an mIDH1 population.
‡Two additional experimental groups included in the DECIDER trial – VAL + DEC and ATRA + DEC – are not included here; HRs and p-values reflect improvements in mOS in all three experimental groups vs DEC.
ATRA: All-trans retinoic acid; AZA: Azacitidine; BSC: Best supportive care; DEC: Decitabine; FLUGA: Fudarabine, cytarabine and filgrastim; GLAS: Glasdegib; GO: Gemtuzumab ozogamicin; HMA: Hypomethylating agent; HR: Hazard ratio; IVO: Ivosidenib; LDAC: Low-dose cytarabine; mOS: Median overall survival; n: Sample size; OS: Overall survival; TC: Treatment choice; VAL: Valproate; VEN: Venetoclax; VOL: Volasertib.

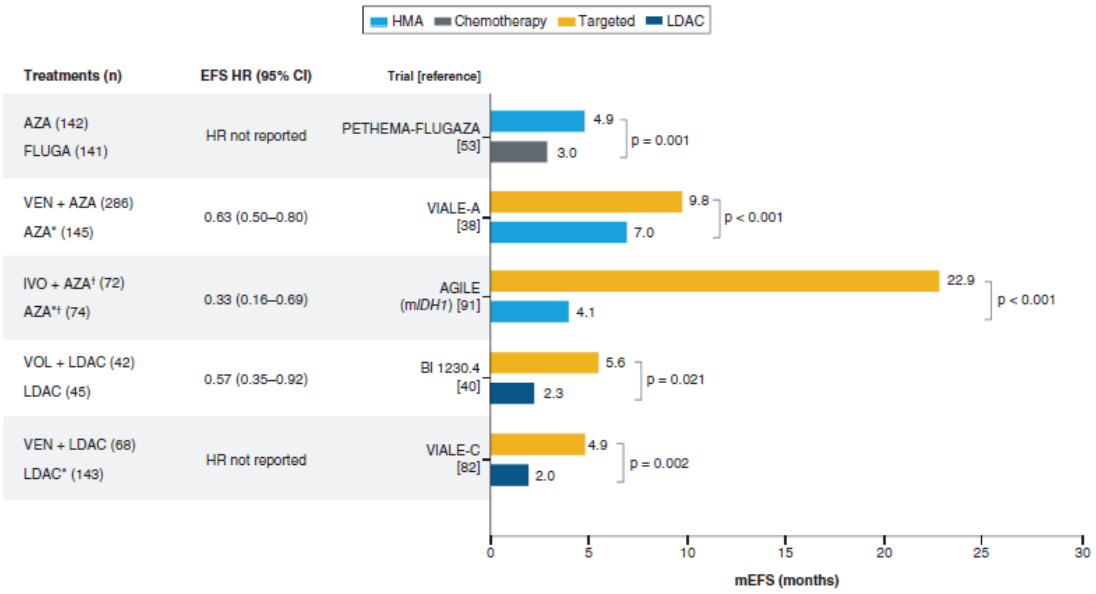


Figure 3. Comparison of median event-free survival outcomes among trials with statistically significant differences between treatment groups.
*Added to placebo.
†AGILE specifically enrolled an m*IDH1* population.
AZA: Azacitidine; DEC: Decitabine; EFS: Event-free survival; FLUGA: Fludarabine, cytarabine and filgrastim; HMA: Hypomethylating agent; HR: Hazard ratio; IVO: Ivosidenib; LDAC: Low-dose cytarabine; mEFS: Median event-free survival; n: Sample size; VEN: Venetoclax; VOL: Volasertib.

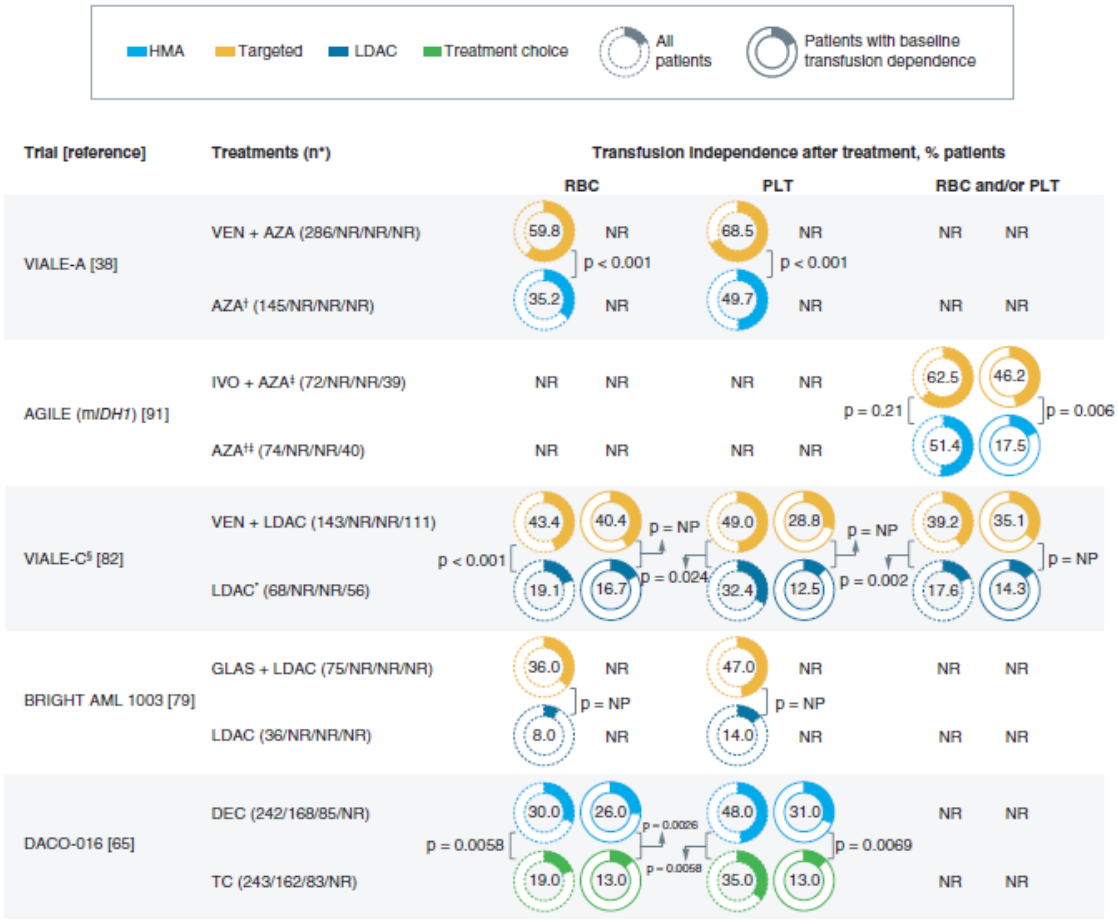


Figure 4. Post-baseline transfusion-independence rates in trials that showed statistically significant differences in median overall survival.

*n, all patients/number of patients with baseline RBC transfusion dependence/number of patients with baseline PLT transfusion dependence/number of patients with baseline RBC and/or PLT transfusion dependence.
†Added to placebo.
‡AGILE specifically enrolled an mIDH1 population. §6-month follow-up to primary data cut-off.
AZA: Azacitidine; DEC: Decitabine; GLAS: Glasdegib; HMA: Hypomethylating agent; IVO: Ivosidenib; LDAC: Low-dose cytarabine; NP: Not performed; NR: Not reported; PLT: Platelet; RBC: Red blood cell; TC: Treatment choice; VEN: Venetoclax.

- The AGILE trial [49] investigated the combination of ivosidenib plus azacitidine in previously untreated patients with mIDH1 AML ineligible for induction chemotherapy. A 16-month improvement in mOS was seen with ivosidenib plus azacitidine compared with azacitidine plus placebo (24.0 months vs 7.9 months; HR = 0.44; 95% CI: 0.27–0.73; p = 0.001); a 19-month improvement was observed in mEFS (22.9 months vs 4.1 months; HR = 0.39; 95% CI: 0.24–0.64; p < 0.001). Similarly, OS and EFS rates continually improved over 24 months in patients who received ivosidenib plus azacitidine compared with those who received azacitidine plus placebo
- In a subgroup analysis of patients with genomic variations, the mOS did not differ between the treatment groups among patients with mIDH1 and, in the IDH2 subpopulation, the OS benefit with azacitidine was similar to the overall population. Although the number of observations in this subanalysis was limited (n = 34 patients with mIDH1 AML; n = 36 patients with mIDH2 AML), the trial reported a numerically lower mOS in the azacytidine treated group with mIDH

Summary points

- Treatment options for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia (AML) ineligible for induction chemotherapy are expanding.
- Of the novel therapies, targeted drugs (venetoclax [BCL-2 inhibitor] and ivosidenib [IDH1 inhibitor]) have shown the most consistent and highest survival benefits, when combined with azacitidine.
- Screening for genetic mutations is now a standard part of the initial clinical workup in AML.
- *IDH1* mutations in AML are rare, making it challenging to conduct phase III clinical trials in patients with m*IDH1* AML.
- Ivosidenib is the only targeted drug that has been studied (in combination with azacitidine) specifically in patients with m*IDH1* AML in a phase III trial; it showed a significant improvement in overall survival by 16 months compared with the control group of azacitidine plus placebo.
- Venetoclax plus azacitidine showed an improvement of 5 months compared with the control group of azacitidine plus placebo in a *post hoc* analysis of patients with m*IDH*1 in a phase III trial.
- Added toxicities should be considered when using combination therapies in patients with AML.
- Patients initiating on combination therapies should be closely monitored as they have an increased risk of bone marrow suppression and infections, such as pneumonia.
- Unlike the other studies with combination therapies, the trial comparing ivosidenib plus azacitidine with azacitidine plus placebo showed similar frequencies of adverse events in the two groups, as well as a decrease in the frequency of infectious complications with ivosidenib plus azacitidine, possibly due to the increase in absolute neutrophil count that is seen with ivosidenib.
- Patients initiating on targeted therapies such as ivosidenib, glasdegib, gilteritinib, and enasidenib should be monitored for differentiation syndrome as well as QTc prolongation.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Patients with AML who are ineligible for IC have historically had poor outcomes with the available treatment options. Novel therapies have improved clinical outcomes in this patient population, with targeted therapy combined with an HMA showing the most promising results. Adding ivosidenib or venetoclax to azacitidine or adding volasertib, venetoclax or glasdegib to LDAC significantly improved OS. In line with the most recent NCCN and ELN guidelines [6,15], ivosidenib in combination with azacitidine in mIDH1 AML and venetoclax in combination with azacitidine in the general AML population showed the most promising results. Some treatment-specific AEs highlighted in this SLR require attention during treatment, and management recommendations have been developed for these.

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 [6].

Acute myeloid leukemia; version 3.2026

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard- Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; **trifft teilweise zu, keine Patientenvertretung.**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; **trifft nicht zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; **unklar**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; **trifft nicht zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; **trifft teilweise zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

Nicht angegeben

LoE/GoR

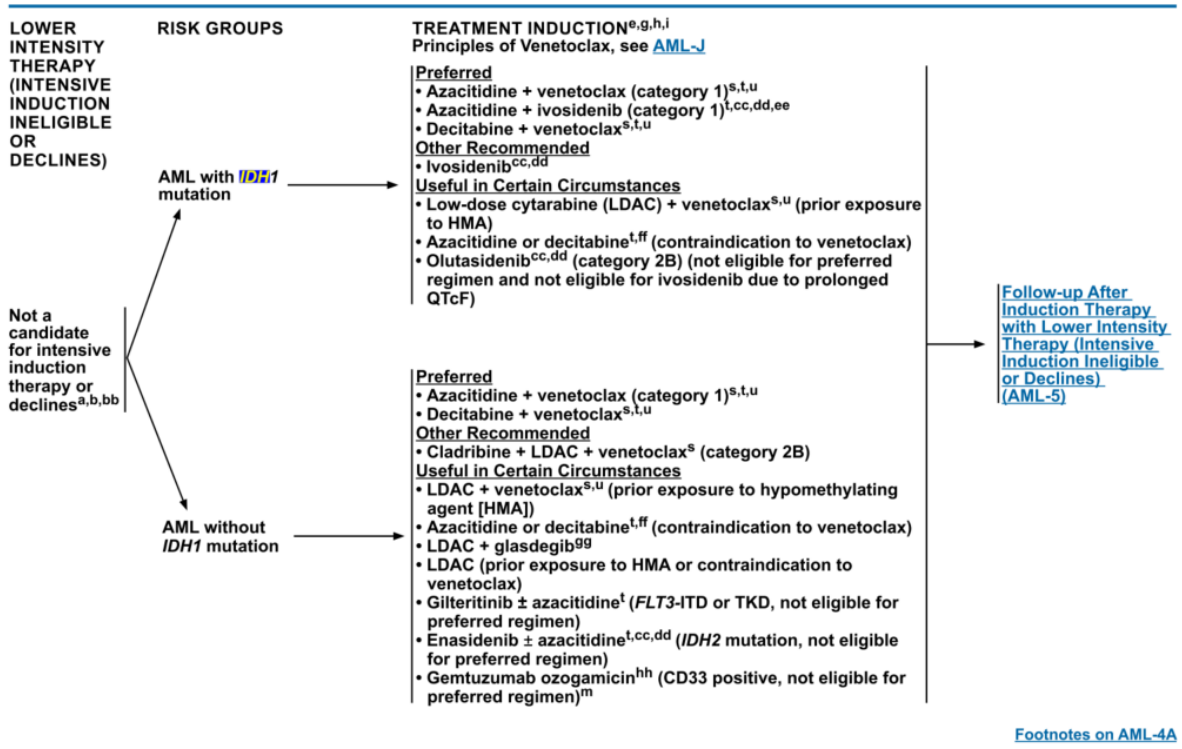
NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but <85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Empfehlungen



Version 3.2026, 11/24/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-4

FOOTNOTES FOR LOWER INTENSITY THERAPY (INTENSIVE INDUCTION INELIGIBLE OR DECLINES)

[a] Patients with elevated blast counts are at risk for tumor lysis and organ dysfunction secondary to leukostasis. Measures to rapidly reduce the WBC count include leukapheresis, hydroxyurea, and/or a single dose of cytarabine. Prompt institution of definitive therapy is essential.

[b] Poor performance/functional status and a comorbid medical condition, in addition to age, are factors that influence ability to tolerate standard induction therapy. Web-based tools available to evaluate the probability of CR and early death after standard induction therapy in patients aged ≥60 years with AML can be found at: Walter RB, et al. J Clin Oncol 2011;29:4417-4423; Borlenghi E, et al. J Geriatr Oncol 2021;12:550-556. Consider the use of geriatric assessment for patients with AML ≥60 years of age. Ritchie EK, et al. Blood Adv 2022;6:3812-3820; Min GJ, et al. Blood 2022;139:1646-1658; Saad M, et al. Blood 2020;136:2715-2719; Klepin H, et al. Blood 2013;121:4287-4294. See NCCN Guidelines for Older Adult Oncology.

[e] Principles of Supportive Care for AML (AML-F).

[g] Consider referral to palliative care for consultation at the start of induction. El-Jawahri A, et al. JAMA Oncol 2021;7:238-245. See NCCN Guidelines for Palliative Care.

[h] General Considerations and Supportive Care for Patients Who Prefer Not to Receive Blood Transfusions (AML-D).

[i] Principles of Systemic Therapy for AML (AML-E).

[m] Threshold for CD33 is not well-defined and may be ≥1% by flow cytometry.

[s] Venetoclax combination regimens may be continued for patients whose disease demonstrates clinical improvement (CR/CRi), with consideration of subsequent transplant, where appropriate. DiNardo CD, et al. Lancet Oncol 2018;19:216-228; Wei A, et al. Blood 2017;130:890; DiNardo CD, et al. Blood 2019;133:7-17; DiNardo CD, et al. N Engl J Med 2020;383:617-629. Kadia TM, et al. J Clin Oncol 2022;40:3848-3857.

[t] Patients whose disease has progressed to AML from MDS after significant exposure to HMAs (ie, azacitidine, decitabine) may be less likely to derive benefit from continued treatment with HMAs compared to patients who are HMA-naïve. Alternative treatment strategies should be considered. DiNardo CD, et al. Blood 2019;133:7-17.

[u] Patients with cytopenias with disease in remission should take breaks between cycles. For more details about cycle length, see Principles of Venetoclax (AML-J).

[bb] For patients who decline induction chemotherapy and/or targeted therapy, best supportive care may include hydroxyurea and/or transfusion support.

[cc] Response to treatment with IDH inhibitors may take 3–5 months.

[dd] IDH inhibitors increase the risk for differentiation syndrome and hyperleukocytosis that may require treatment with hydroxyurea and steroids. Monitor closely for differentiation syndrome and initiate therapy to resolve symptoms according to indications. Note that differentiation syndrome can occur later (up to several months after induction).

[ee] This regimen is approved for patients with newly diagnosed AML with an *IDH1* mutation who met at least one of the following criteria: aged >75 years, baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2, severe cardiac or pulmonary disease, hepatic impairment with bilirubin >1.5 times the upper limit of normal, creatinine clearance (CrCl) <45 mL/min, or other comorbidity. Montesinos P, et al. N Engl J Med 2022;386:1519-1531.

[ff] Response may not be evident before 3–4 cycles of treatment with HMAs (ie, azacitidine, decitabine). Continue HMA treatment until progression if patient is tolerating therapy. Similar delays in response are likely with novel agents in a clinical trial, but endpoints will be defined by the protocol.

[gg] This regimen is for treatment of newly diagnosed AML in patients who are ≥75 years of age, or who have significant comorbid conditions (ie, severe cardiac disease, ECOG performance status ≥2, baseline creatinine >1.3 mg/dL) and has been associated with an improved overall survival (OS) in a randomized trial. Cortes JE, et al. Leukemia 2019;33:379-389.

[hh] Regimens that include gemtuzumab ozogamicin have limited benefit in poor-risk disease.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 3.2026, 11/24/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-4A

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR AML[a,p]
LOWER INTENSITY THERAPY (INTENSIVE INDUCTION INELIGIBLE OR DECLINES)
(AML-4)

Therapy	Regimen
Azacitidine + venetoclax[i,j,20,23]	Azacitidine 75 mg/m² SC or IV days 1–7 of each 28-day cycle and venetoclax PO once daily (100 mg day 1, 200 mg day 2, and 400 mg days 3 and beyond)
Azacitidine + ivosidenib (*IDH1* mutation)[p,27]	Azacitidine 75 mg/m² SC or IV (days 1–7 or days 1–5, 8, and 9 of each 28-day cycle) and ivosidenib 500 mg PO once daily on days 1–28
Decitabine + venetoclax[i,j,20,21,28]	Decitabine 20 mg/m² IV (days 1–5 or days 1–10) and venetoclax PO once daily (100 mg day 1, 200 mg day 2, and 400 mg day 3 and beyond)
Ivosidenib[29] (*IDH1* mutation)	500 mg PO once daily on days 1–28 of a 28-day cycle
LDAC + venetoclax[i,j,30]	LDAC 20 mg/m²/day SC days 1–10 of each 28-day cycle and venetoclax PO once daily (100 mg day 1, 200 mg day 2, 400 mg day 3 and 600 mg days 4 and beyond)
Azacitidine[31,32]	75 mg/m² SC or IV days 1–7 of each 28-day cycle
Decitabine[33,34]	20 mg/m² IV days 1–5 of each 28-day cycle
Olutasidenib[35,36]	150 mg PO twice daily on days 1–28 of a 28-day cycle
Cladribine + LDAC + venetoclax[37]	Induction: Cladribine 5 mg/m² days 1–5 and LDAC 20 mg SC twice daily days 1–10 and venetoclax PO once daily (100 mg day 1, 200 mg day 2, and 400 mg days 3–21 of each 28-day cycle)[q] Consolidation Courses 1, 4–5, 8–9, 12–13, 16–17: Cladribine 5 mg/m² days 1–3 and LDAC 20 mg SC twice daily days 1–10 and venetoclax PO 400 mg days 1–21 of a 28-day cycle Consolidation Courses 2–3, 6–7, 10–11, 14–15: Azacitidine 75 mg/m² SC or IV days 1–7 and venetoclax PO 400 mg days 1–21 of a 28-day cycle

[a] An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for any recommended systemic biologic therapy in the NCCN Guidelines.
[b] Specific recommendations, Categories of Evidence and Consensus, and Categories of Preference vary based on patient and disease characteristics (see AML-1 through AML-9). The charts in this section delineate systemic therapy regimens that can be used and provide some additional details.
[i] Patients with cytopenias with disease in remission should take breaks between cycles. For more details about cycle length, see AML-J.
[j] Principles of Venetoclax Use With HMA or LDAC (AML-J).
[p] This regimen is approved for patients with newly diagnosed AML with an *IDH1* mutation who met at least one of the following criteria: aged >75 years, baseline ECOG performance status of 2, severe cardiac or pulmonary disease, hepatic impairment with bilirubin >1.5 times the upper limit of normal, CrCl <45 mL/min, or other comorbidity. Montesinos P, et al. N Engl J Med 2022;386:1519-1531.
[q] If CR/CRi not achieved following induction, a second course of induction can be administered.

References on AML-E 11 of 14

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 3.2026, 11/24/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR AML[a,b]
LOWER INTENSITY THERAPY (INTENSIVE INDUCTION INELIGIBLE OR DECLINES) (AML-4)

Therapy	Regimen
LDAC + glasdegib[r,38]	LDAC 20 mg SC every 12 hours (days 1–10 of each 28-day cycle) + glasdegib (100 mg PO daily on days 1–28)
LDAC[33]	20 mg/m²/day SC (days 1–10 of each 28-day cycle)
Gilteritinib (*FLT3*-ITD or TKD)[39]	Gilteritinib 120 mg PO once daily on days 1–28 of a 28-day cycle
Gilteritinib + azacitidine (*FLT3*-ITD or TKD)[39]	Gilteritinib 120 mg PO once daily on days 1–28 + azacitidine 75 mg/m² SC or IV on days 1–7 of each 28 day cycle
Azacitidine + enasidenib (*IDH2* mutation)[40]	Azacitidine 75 mg/m² SC or IV on days 1–7 of each 28-day cycle + enasidenib 100 mg daily on days 1–28
Enasidenib[41] (*IDH2* mutation)	100 mg PO once daily on days 1–28 of a 28-day cycle
Gemtuzumab ozogamicin (CD33 positive)[c,1,42]	6 mg/m² IV on day 1 and 3 mg/m² IV on day 8
See AML-4 for other lower intensity regimens that were previously used for induction	

[a] An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for any recommended systemic biologic therapy in the NCCN Guidelines.
[b] Specific recommendations, Categories of Evidence and Consensus, and Categories of Preference vary based on patient and disease characteristics (see AML-1 through AML-9). The charts in this section delineate systemic therapy regimens that can be used and provide some additional details.
[c] A meta-analysis showing an advantage with gemtuzumab ozogamicin included other dosing schedules. Hills RK, et al. Lancet Oncol 2014;15:986-996.
[r] This regimen is for treatment of newly diagnosed AML in patients who are ≥75 years of age, or who have significant comorbid conditions (ie, severe cardiac disease, ECOG performance status ≥2, baseline creatinine >1.3 mg/dL) and has been associated with an improved OS in a randomized trial. Cortes JE, et al. Leukemia 2019;33:379-389.

References on AML-E 11 of 14

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 3.2026, 11/24/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

REFERENCES FOR PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR AML

[1] Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. J Clin Oncol 2011;29:369-377.
[2] Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2012;379:1508-1516.
[3] Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet Oncol 2014;15:986-996.
[4] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2012;30:3924-3931.
[5] Burnett A, Cavenagh J, Russell N, et al. Defining the dose of gemtuzumab ozogamicin in combination with induction chemotherapy in acute myeloid leukemia: a comparison of 3 mg/m^2 with 6 mg/m^2 in the NCRI AML17 Trial. Haematologica 2016;101:724-731.
[6] Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361:1249-1259.
[7] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m^2 vs 60 mg/m^2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. Blood 2015;125:3878-3885.
[8] Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol 2010;28:808-814.
[9] Rollig C, Steffen B, Schliemann C, et al. Single or double induction with 7 + 3 containing standard or high-dose daunorubicin for newly diagnosed AML: The randomized daunodouble trial by the Study Alliance Leukemia. J Clin Oncol 2025;43:65-74.
[10] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. J Clin Oncol 2013;31:3360-3368.
[11] Borthakur G, Cortes JE, Estey EE, et al. Gemtuzumab ozogamicin with fludarabine, cytarabine, and granulocyte colony stimulating factor (FLAG-GO) as front-line regimen in patients with core binding factor acute myelogenous leukemia. Am J Hematol 2014;89:964-968.
[12] Wrzesien-Kus A, Robak T, Wierzbowska A, et al. A multicenter, open, noncomparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and mitoxantrone as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia: a report of the Polish Adult Leukemia Group. Ann Hematol 2005;84:557-564.
[13] Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, et al. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. Eur J Haematol 2008;80:115-126.
[14] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Engl J Med 2017;377:454-464.
[15] Azzi J, Cirrone F, Abdul-Hay M et al. Midostaurin in Combination with Idarubicin and Cytarabine (3+7) Induction for FLT3 Positive AML - Very High Complete Response Rates and Transition to Allogeneic Transplantation. Blood 2018; 132: 5216; Lee JS, Wagner CB, Prelewicz S, et al. Efficacy and toxicity of midostaurin with idarubicin and cytarabine induction in FLT3-mutated acute myeloid leukemia. Haematologica 2023;108:3460-3463.
[16] Dohner H, Weber D, Krzykalla J, et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. Blood Adv 2022;6:5345-5355.
[17] Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;401:1571-1583.
[18] Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients With newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2018;36:2684-2692.
[19] DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood 2019;133:7-17.
[20] Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2016;375:2023-2036.
[21] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2020;383:617-629.

Continued

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 3.2026, 11/24/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

REFERENCES FOR PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR AML

[22] Kadia TM, Reville PK, Borthakur G, et al. Venetoclax plus intensive chemotherapy with cladribine, idarubicin, and cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a cohort from a single-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2021;8:e552-e561.
[23] DiNardo CD, Jen WY, Takahashi K, et al. Long term results of venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation for newly diagnosed and relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Leukemia 2025;39:854-863.
[24] Arlin Z, Case DC Jr, Moore J, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). Lederle Cooperative Group. Leukemia 1990;4:177-183.
[25] Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. Blood 1992;79:313-319.
[26] Jamy O, Lin K, Worth S, et al. Hypomethylating agent/venetoclax versus intensive chemotherapy in adults with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2022;198:e35-e37.
[27] Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2022;386:1519-1531.
[28] DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR, et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. Lancet Haematol 2020;7:e724-e736.
[29] Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. Blood 2020;135:463-471.
[30] Wei AH, Strickland SA Jr, Hou JZ, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: Results from a phase Ib/II study. J Clin Oncol 2019;37:1277-1284.
[31] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, 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 2010;28:562-569.
[32] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood 2015;126:291-299.
[33] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2012;30:2670-2677.
[34] Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010;28:556-561.
[35] De Botton S, Recher C, Cortes J, et al. Olutasidenib demonstrates significant clinical activity in mutated IDH1 acute myeloid leukaemia arising from a prior myeloproliferative neoplasm. Br J Haematol 2025;206:1121-1128.
[36] Watts JM, Baer MR, Yang J, et al. Olutasidenib alone or with azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome: phase 1 results of a phase 1/2 trial. Lancet Haematol 2023;10:e46-e58.
[37] Kadia TM, Reville PK, Wang X, et al. Phase II study of venetoclax added to cladribine plus low-dose cytarabine alternating with 5-azacitidine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2022;40:3848-3857.
[38] Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2019;33:379-389.
[39] Wang ES, Montesinos P, Minden MD, et al. Phase 3 trial of gilteritinib plus azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed FLT3mut+ AML ineligible for intensive chemotherapy. Blood 2022;140:1845-1857.
[40] DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22:1597-1608.
[41] Stein EM, Shoben A, Borate U, et al. Enasidenib is highly active in previously untreated IDH2 mutant AML: Early results from the beat AML master trial [abstract]. Blood 2018;132(Suppl):Abstract 287.
[42] Amadori S, Suciu S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: Results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial. J Clin Oncol 2016;34:972-979. Erratum in: J Clin Oncol 2022;40:525.
[43] Jaramillo S, Benner A, Krauter J, et al. Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. Blood Cancer J 2017;7:e564.

Continued

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 3.2026, 11/24/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

REFERENCES FOR PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR AML

[44] Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. N Engl J Med 2020;383:2526-2537.
[45] Dohner H, Wei AH, Roboz GJ, et al. Prognostic impact of NPM1 and FLT3 mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacitidine. Blood 2022;140:1674-1685.
[46] Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. Blood 2019;133:1457-1464.
[47] Boumber Y, Kantarjian H, Jorgensen J, et al. A randomized study of decitabine versus conventional care for maintenance therapy in patients with acute myeloid leukemia in complete remission. Leukemia 2012;26:2428-2431.
[48] Tallman MS, Litzow M, Ofran Y, et al. Maintenance decitabine (DAC) improves disease-free (DFS) and overall survival (OS) after intensive therapy for acute myeloid leukemia (AML) in older adults, particularly in FLT3-ITD-negative patients: ECOG-ACRIN (E-A) E2906 randomized study [abstract]. Blood 2019;134:Abstract 115.
[49] Pratz KW, Cherry M, Altman JK, et al. A Phase 1 Study of gilteritinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: Final results. Blood 2020;136:16-17.
[50] Xuan L, Wang Y, Yang K, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2023;10:e600-e611.
[51] Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). J Clin Oncol 2020;38:2993-3002.
[52] Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 2021;56:1180-1189.
[53] Gao L, Zhang Y, Wang S, et al. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRD-negative AML after HSCT: An open-label, multicenter, randomized controlled trial. J Clin Oncol 2020;38:4249-4259.
[54] Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. Blood 2022;139:3366-3375.
[55] Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT3 internal tandem duplication mutation. Blood 2013:121:4655-4662.
[56] Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA, et al. Decitabine and sorafenib therapy in FLT3 ITD-mutant acute myeloid leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015;15 Suppl:S73-S79.
[57] Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:984-997.
[58] Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood 2017;130:722-731.
[59] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. N Eng J Med 2018;378:2386-2398.
[60] Cortes J, Fenaux P, Yee K, et al. Olutasidenib (FT-2102) induces durable complete remissions in patients with relapsed/refractory mIDH1 acute myeloid leukemia. Results from a planned interim analysis of a phase 2 pivotal clinical trial [abstract] Blood 2022;140: Abstract 2757.
[61] Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. Leukemia 2007;21:66-71.
[62] Issa GC, Aldoss I, Thirman MJ, et al. Menin inhibition with revumenib for KMT2A-rearranged relapsed or refractory acute leukemia (AUGMENT-101). J Clin Oncol 2024:JCO2400826.
[63] Arellano ML, Thirman MJ, DiPersio JF, et al. Menin inhibition with revumenib for NPM1-mutated relapsed or refractory acute myeloid leukemia: the AUGMENT-101 study. Blood 2025;146:1065-1077.
[64] Wang ES, Montesinos P, Foran J, et al. Ziftomenib in relapsed or refractory NPM1-mutated AML. J Clin Oncol 2025;43:3381–3390.
[65] Robak T, Wrzesień-Kuś A, Lech-Marańda E, et al. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2000;39:121-129.

Continued

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 3.2026, 11/24/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

mutations (biallelic) of *CEBPA* but not in the setting of a single mutation of the gene. The 8-year OS rates reported in this study for patients with double-mutant–positive, single-mutation, and wild-type *CEBPA* genes were 54%, 31%, and 34%, respectively.[74] The revised 2016 WHO classification of AML redefined mutated *CEBPA* to indicate that biallelic mutations (and not single *CEBPA* mutations) are associated with improved prognosis.[34]

More recent studies have investigated the prognostic significance of *CEBPA* mutations or insertions/deletions in the bZIP region, irrespective of biallelic status.[76-78] In a report from the Children's Oncology Group (COG), *CEBPA* mutations in 2958 children and young adults with newly diagnosed AML were evaluated, including a cohort with a single *CEBPA*-bZIP mutation and a cohort harboring a second *CEBPA* mutation (*CEBPA*-double-mutated [*CEBPA*-dm]).[76] EFS was identical between the two *CEBPA* cohorts (64%) and OS was similar, at 81% for the *CEBPA*-dm cohort and 89% for the *CEBPA*-bZIP cohort ($P = .259$). Outcomes were worse in the *CEBPA* wild-type cohort, with EFS of 46% and OS of 61% (both $P < .001$). This study highlighted favorable outcomes in the setting of *CEBPA*-bZIP domain mutations, irrespective of monoallelic or biallelic status.

A retrospective analysis of 240 adult patients with AML with *CEBPA* mutations revealed improved EFS in the setting of *CEBPA*-dm and *CEBPA*-bZIP mutations compared to CEBPA mutations affecting the N-terminal transactivation domains (*CEBPA*^{smTAD}), at 20.7, 17.1, and 5.7 months, respectively.[77] Similarly, OS was significantly improved in the setting of *CEBPA*-dm and *CEBPA*-bZIP mutations compared to *CEBPA*^{smTAD} mutations, at 103, 63, and 13 months, respectively.

An additional retrospective analysis evaluated prognosis in 1028 patients with AML with *CEBPA* mutations.[78] The presence of *CEBPA*-bZIP mutations was associated with higher CR rates compared to AML without *CEBPA*-bZIP mutations (90.2% for all age groups, 92.7% for patients ≤70 years of age; $P < .001$). AML with *CEBPA*-bZIP mutation was also associated with longer OS than AML without *CEBPA*-bZIP mutation (not reached [NR] vs. 945 days for all age groups; $P < .001$ and NR vs. 1296 days for patients ≤70 years of age and in the setting of intermediate-risk karyotype; $P < .001$). Similarly, AML with *CEBPA*-bZIP mutation was associated with longer median time to relapse than AML without *CEBPA*-bZIP mutation (NR vs. 612 days for all age groups; $P < .001$ and NR vs. 671 days for patients ≤70 years of age and in the setting of intermediate-risk karyotype; $P < .001$). The favorable prognostic significance of *CEBPA*-bZIP mutations was also observed in the setting of single-mutated *CEBPA*-sm (OS for all patients, $P = .008$; OS for patients ≤70 years of age and in the setting of intermediate-risk karyotype, $P = .008$; cumulative incidence of relapse for all patients, $P = .063$; cumulative incidence of relapse for patients ≤70 years of age and in the setting of intermediate-risk karyotype, $P = .026$). Multivariate analysis revealed that in patients ≤70 years of age, the presence of a *CEBPA*-bZIP mutation was found to be the strongest predictor of improved OS (hazard ratio [HR], 0.3287; 95% CI, 0.1852–0.5834; $P < .001$)

IDH1/2 Mutations

Mutations in *IDH1* have been reported in 6% to 9% of AML cases, with a higher frequency among patients with NK-AML (8%–16%).[58,79-84] *IDH1* mutations were found to occur concurrently with NK-AML and *NPM1* mutations.[79-82,84] Additionally, these mutations have been associated with wild-type *CEBPA* and the absence of *FLT3* abnormalities.[82]

Version 3.2026 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Findings from published reports on the prognostic effects of *IDH1* mutations have been inconsistent. Although some studies showed no prognostic effect of *IDH1* mutations on OS when considering all *IDH* mutations (*IDH1* and *IDH2* combined) or in the overall patient population,[79-82] *IDH1* mutations correlated with significantly worse outcomes in the subgroup of patients with NK-AML with favorable- or intermediate-risk disease.[79,82,84] In the subgroup of patients <60 years of age with favorable-risk AML (*NPM1* mutation without *FLT3*-ITD), *IDH1* mutations were associated with a significantly decreased 5-year DFS rate (42% vs. 59%; *P* = .046) and a trend for decreased OS rate (50% vs. 63%) compared with wild-type *IDH*.[82] In another study, *IDH* mutations (*IDH1* and *IDH2* combined) were associated with significantly inferior 5-year RFS rates (37% vs. 67%; *P* = .02) and OS rates (41% vs. 65%; *P* = .03) in the subgroup of patients with favorable-risk AML (NK-AML with *NPM1* mutation without *FLT3*-ITD).[84] This prognostic significance was observed when *IDH1* and *IDH2* mutations were separately analyzed, although patient numbers were small for each subgroup and statistical significance was reached only for the RFS analysis.[84] *IDH1* mutations were also associated with worse EFS and OS outcomes among the subgroup of patients with intermediate-risk NK-AML (wild-type *NPM1* without *FLT3*-ITD).[79] Mutations in *IDH2* have been reported in 8% to 12% of AML cases,[58,79,80,84,85] with a higher frequency of 19% among those with NK-AML.[82] The presence of *IDH2* mutations was mutually exclusive with *IDH1* mutation in nearly all cases.[79,80,82] Mutations have been identified in R172 and R140 of the *IDH2* gene, with the R140 mutation occurring more frequently.[82,84,85] Interestingly, the *IDH2*-R172 mutation seemed to be mutually exclusive with *NPM1* mutations and *FLT3*-ITD.[82,84,85]

Reports on the prognostic effect of *IDH2* mutations have also been inconsistent. Some studies have reported the lack of prognostic value of *IDH2* mutations,[79,80,84] whereas others have reported favorable outcomes with *IDH2* mutations.[58,85] In one study, an association was found between *IDH2* mutations and poorer prognosis in the subgroup of patients with NK-AML and otherwise favorable risk (*NPM1* mutation without *FLT3*-ITD).[84] However, in another study, the *IDH2* mutation (restricted to *IDH2*-R140) was associated with improved survival among the overall study population, and among the subgroup of patients with favorable risk (intermediate-risk AML with *NPM1* mutation without *FLT3*-ITD).[58] In this latter subgroup, the presence of *IDH1* or *IDH2* mutations was associated with a significantly increased 3-year OS rate compared with *NPM1* mutation without *FLT3*-ITD and without *IDH1* or *IDH2* mutations (89% vs. 31%; *P* < .0001). These results seem to suggest that in patients with NK-AML without *FLT3*-ITD, *NPM1* mutations confer a survival benefit only in the presence of concurrent *IDH* mutations.[58]

The prognosis of IDH1- or IDH2-mutated AML is more recently being impacted by the increasingly use of lower-intensity treatment options including venetoclax-based regimens and *IDH1/2* inhibitors. In a retrospective study that evaluated 556 patients with newly diagnosed AML with *IDH1*, *IDH2*, or *NPM1* mutations, *IDH1* mutations were associated with an increased risk of death compared to *IDH2* mutations; however, this risk was partially negated by treatment with lower intensity, venetoclax-based regimens.[86] OS rates were similar between patients with *IDH2*-mutated/*NPM1*-wild type, *IDH2*-mutated/*NPM1*-wild type, and *IDH*-wild type/*NPM1*-mutated AML that were treated with venetoclax-based regimens. While there was a trend towards improved survival with intensive chemotherapy in the setting of *IDH2*-mutated AML with co-occurring *NPM1* mutations compared to without *NPM1* mutations (*P* =.77), there was a significant improvement in survival with venetoclax-based therapy in the setting of *IDH1*-mutated AML with concurrent *NPM1*

Version 3.2026 © 2025 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

mutations compared to without *NPM1* mutations (*P* = .0056). In another study including 81 patients (median age, 74 years) with newly diagnosed AML treated with venetoclax combined with a hypomethylating agent (HMA) or LDAC, CR was achieved in 82% of patients with *IDH1*-mutated AML and in 100% of patients with *IDH*-2 mutated AML.[87] *IDH1/2* inhibitors used alone or in combination with venetoclax have also improved outcomes for *IDH*-mutated AML, with remission rates of >40% to 50% single agent and >60% to 70% when combined with venetoclax. [88-91]

DNMT3A Mutations

The *DNMT3A* mutations have been reported in 18% to 22% of AML cases,[58,92,93] with a frequency of 29% to 34% in those with NK-AML.[94-96] R882 is the most commonly mutated residue. This mutation has also been observed in conjunction with *NPM1* mutations and *FLT3* mutations.[93,95,96] Data concerning the prognostic significance of *DNMT3A* mutations have thus far been conflicting. Some studies in the overall AML population and in patients with intermediate-risk disease reported no significant effect of *DNMT3A* mutations on survival outcomes,[58,95] whereas other studies have shown a negative prognostic effect in the overall population or specific subgroups.[92-94,96] Studies have shown significantly decreased OS outcomes among patients with *DNMT3A*-mutated AML compared with patients with *DNMT3A* wild-type AML (median OS, 12–21 vs. 40–41 months).[92,93] Significantly decreased OS with *DNMT3A* mutations has also been reported in the subgroup of patients with NK-AML who have wild-type *NPM1* with or without *FLT3*-ITD, or *NPM1* mutation in the presence of *FLT3*-ITD, but not in the favorable subgroup with *NPM1* mutation without *FLT3*-ITD.[93] A study reported that in patients <60 years of age with NK-AML, the presence of *DNMT3A* mutations was associated with significantly decreased OS compared with the wild-type gene (5-year OS rate, 23% vs. 45%; *P* = .02).[96] Another study also showed that in patients <60 years of age with NK-AML, a *DNMT3A* mutation was associated with significantly decreased DFS (3-year rate, 20% vs. 49%; *P* = .007) and a trend toward decreased OS.[94] In this latter study, non-R882 *DNMT3A* mutations were significantly associated with poorer outcomes in patients <60 years of age but not R882 mutations; in contrast, *DNMT3A*-R882 mutations (but not non-R882 mutations) in patients ≥60 years of age were associated with significantly decreased DFS (3-year rate, 3% vs. 21%; *P* = .006) and OS (3-year rate, 4% vs. 24%; *P* = .01).[94] The authors concluded that the prognostic relevance of *DNMT3A* mutations may depend on age and mutation type. Currently, the interactions of *IDH1* or *IDH2* and *DNMT3* mutations with other molecular changes require further investigation to determine the prognostic value in patients with NK-AML. Although commercial testing is available for *FLT3* and *CEBPA*, most of the other genetic mutations are not available for testing outside of the research setting. Other candidate genes that are associated with an adverse impact on outcome are *TET2* and *RUNX1*.[97,98]

KIT Mutations

KIT mutations have been reported in approximately 20% of patients with CBF-AML.[51,99] Studies have shown that *KIT* mutations are associated with decreased remission duration (eg, EFS and RFS) and decreased OS in patients with AML with t(8;21).[45,51,53,99] However, the association of *KIT* mutations on CBF-AML with inv(16) is less clear than the data for t(8;21), with several studies showing no association.[45,99,100] In an analysis from the German-Austrian AML Study Group, the frequency and prognostic impact of secondary genetic lesions were evaluated in patients with CBF-AML who were treated in prospective trials (n = 176).[101] Secondary chromosomal abnormalities were found in 39% of cases, with the most common abnormalities being trisomy 22 (18%), trisomy 8 (16%), and 7q deletion (5%). Secondary genetic lesions were found in 84% of cases,

Version 3.2026 © 2025 National Comprehensive Cancer Network© (NCCN©), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Alberta Health Services (AHS), 2024 [1,2].

Acute myeloid leukemia; version 7 - *Clinical practice guideline LYHE-006*

Zielsetzung/Fragestellung

What is the optimal management of the acute myeloid leukemias in Alberta at the present time?

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard- Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft teilweise zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **unklar**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed and Medline

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Empfehlungen

Table 6. 2022 ELN risk classification by genetics at initial diagnosis[17].

Risk Category	Genetic Abnormality
Favorable	• t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ • inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ CBFB::MYH11†,‡ • Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD • bZIP in-frame mutated CEBPA‖
Intermediate	• Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD • Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) • t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ • Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	• t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 • t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# • t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 • t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP • inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ GATA2, MECOM(EVI1) • t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged • −5 or del(5q); −7; −17/abn(17p) • Complex karyotype,** monosomal karyotype†† • Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ • Mutated TP53ª

†Mainly based on results observed in intensively treated patients. Initial risk assignment may change during the treatment course based on the results from analyses of measurable residual disease.
‡Concurrent KIT and/or FLT3 gene mutation does not alter risk categorization .
§AML with NPM1 mutation and adverse-risk cytogenetic abnormalities are categorized as adverse-risk.
‖Only in-frame mutations affecting the basic leucine zipper (bZIP) region of CEBPA, irrespective whether they occur as monoallelic or biallelic mutations, have been associated with favorable outcome.
¶The presence of t(9;11)(p21.3;q23.3) takes precedence over rare, concurrent adverse-risk gene mutations.
#Excluding KMT2A partial tandem duplication (PTD).
**Complex karyotype: ≥3 unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities.
††Monosomal karyotype: presence of two or more distinct monosomies (excluding loss of X or Y), or one single autosomal monosomy in combination with at least one structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).
‡‡For the time being, these markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.
ªTP53 mutation at a variant allele fraction of at least 10%, irrespective of the TP53 allelic status (mono- or biallelic mutation); TP53 mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.

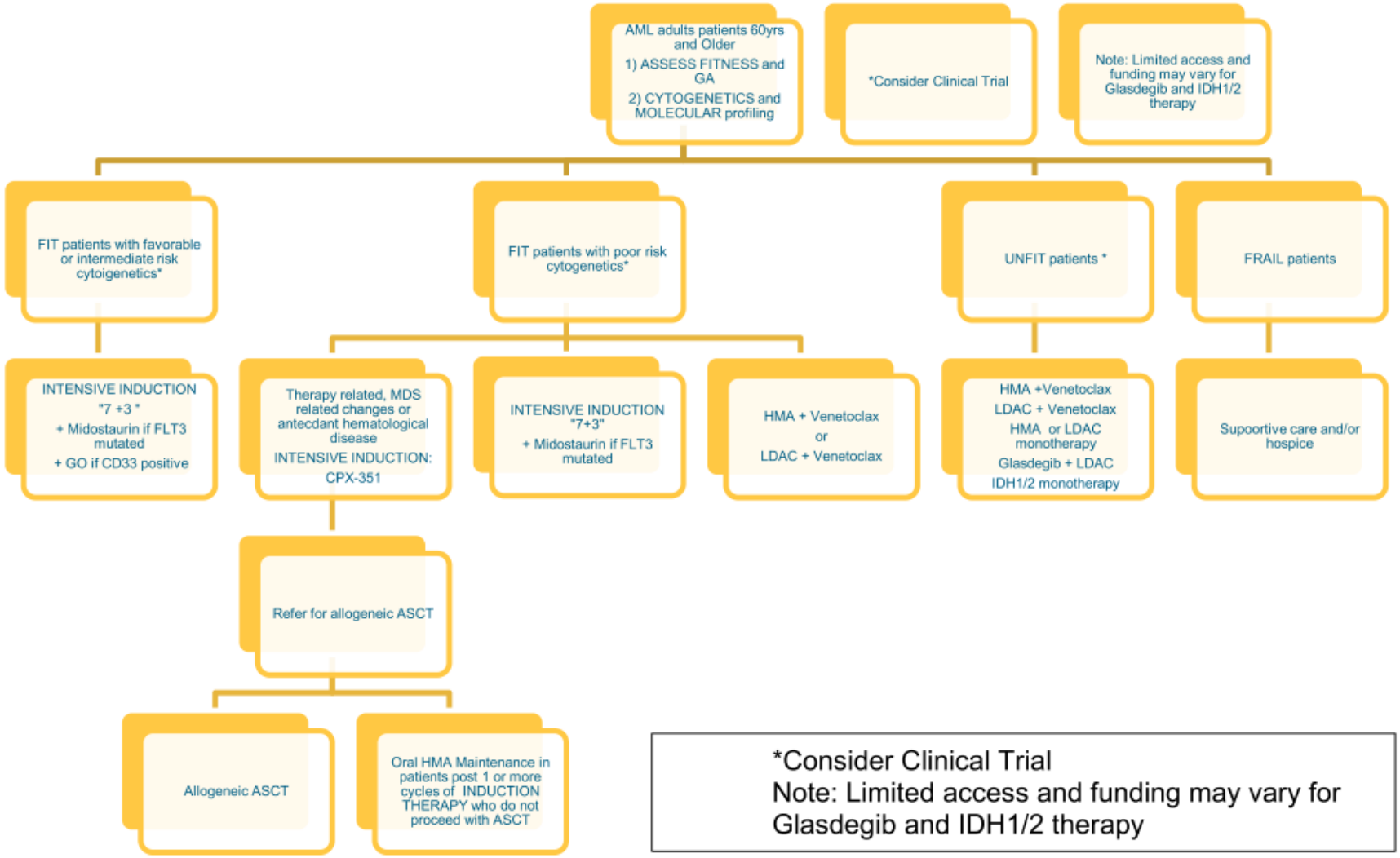
Recommendations

Recommendation
Venetoclax and Azacitidine is recommended for patients with AML who are unfit for induction therapy. The use of mold-active azole is suggested as antifungal prophylaxis and venetoclax dose adjustments are needed when using with CYP3A4 inhibitors. Assessment of HMA + Ven response is suggested by cycle 2 and venetoclax dose changes are suggested once remission is achieved.

Recommendation
Venetoclax and LDAC may be given for patients with AML who are unfit for induction therapy and unable to receive HMA + venetoclax therapy. However, venetoclax is not funded for this indication. If venetoclax is not available, LDAC alone is an acceptable alternative.

Recommendation
Enasidenib and ivosidenib are not currently funded in Canada. However, given the results of the above phase 3 trial, the combination of ivosidenib plus azacitidine would be an acceptable alternative to ven-aza as frontline treatment for unfit patients with IDH1 mutated AML, if available.

Figure 3: Summary treatment recommendations for elderly AML patients.



Appendix A: Chemotherapy Regimens

7&3

• Cytarabine 200 mg/m2/dcontinuous infusion days 1-7(consider 100 mg/m2/d if age >60)
• Idarubicin 12 mg/m2/ or daunorubicin 60 mg/m2/d days 1-3

7&3&GO

• Cytarabine 200 mg/m2/dcontinuous infusion days 1-7(consider 100 mg/m2/d if age >60)
• Idarubicin 12 mg/m2/ or daunorubicin 60 mg/m2/d days 1-3
• Gemtuzumab Ozogomycin 3 mg/m2 days 1, 4, 7

7&3 & Midostaurin

• Cytarabine 200 mg/m2/dcontinuous infusion days 1-7(consider 100 mg/m2/d if age >60)
• Idarubicin 12 mg/m2/ or daunorubicin 60 mg/m2/d days 1-3
• Midostaurin 50 mg twice daily days 8-21

CPX-351 induction

• Daunorubicin 44 mg/m2 and Cytarabine 100 mg/m2 liposome on Days 1,3,5
• (reinduction only days 1,3)

NOVE

• Mitoxantrone 10 mg/m2/d days 1-5
• Etoposide 100 mg/m2/d days 1-5

NOVE-HiDAC

• Mitoxantrone 10 mg/m2/d days 1-5
• Etoposide 100 mg/m2/d days 1-5
• Cytarabine 1.5 g/m2(1.0 g/m2 if >age 60) every 12 hours on days 6-7.

FLAG-Ida

• Fludarabine 30 mg/m2/d days 1-5
• Cytarabine 2 g/m2/d days 1-5
• Idarubicin 8 mg/m2/d days 1-3
• G-CSF 300 µm s/c od starting day 7

HiDAC

• Cytarabine 3 g/m2 every 12 hours on days 1, 3 and 5

HiDAC & GO

• Cytarabine 3 g/m2 every 12 hours on days 1, 3 and 5
• Gemtuzumab Ozogomycin 3 mg/m2 day 1 (for 2 cycles)

HiDAC & Midostaurin

• Cytarabine 3 g/m2 every 12 hours on days 1, 3 and 5
• Midostaurin 50 mg twice daily days 8-21

CPX-351 consolidation

• Daunorubicin 29 mg/m2 and Cytarabine 65 mg/m2 liposome on Days 1,3,5

Intermediate Dose Cytarabine

• Cytarabine 1 g/m2 every 12 hours on days 1, 3 and 5

Azaciticine/Venetoclax

First cycle

• Azacitidine 75mg/m2 s/c days 1-7

• Venetoclax ramp up to maximum 400 mg daily dose for 28 days (depending on co-administered medications)

• Subsequent cycles dictated by response, co-administered medications and cytopenias

Azacitidine

• Azacitidine 75mg/m2 s/c days 1-7 or days 1-5, 8,9

Low Dose Cytarabine

• Cytarabine 20 mg s/c days 1-10 q 4-5 weeks

• Cytarabine 40 mg s/c days 1-10 q 4-5 weeks

Oral Azacytidine

• 300mg po daily for 14 days, repeat every 28 days until disease progression or unacceptable toxicity (5).

Treatment Options

Azacytidine (AZA) was studied in older patients (median age 75 years) with AML with > 30% blasts in a randomized phase III study. Azacytidine was associated with a trend towards better OS compared to conventional care regimens (CCR, standard induction chemotherapy, LDAC, or supportive care only) (10.4 months vs. 6.5 months, P=0.10).83 AZA was compared to CCR in another phase III trial, in patients with low bone marrow blast counts of 20–30% (median age 70 years).84 In this study, azacytidine was associated with improved OS (24.5 months vs. 16 months, P=0.05), as well as shorter fewer hospitalizations and number of days spent in the hospital.84

Venetoclax + HMA: A phase Ib escalation and expansion trial for older patients (median age 74 years) ineligible for intensive chemotherapy evaluated venetoclax (400 or 800 mg) with a HMA (decitabine 20 mg/m2/day for 5 days or azacytidine 75 mg/m2/day for 7 days) in 28-day cycles.85 Poor risk cytogenetics was present in 49% of subjects. Venetoclax 400 mg combined with HMA was associated with 73% CR + CRi. CR + CRi occurred in 67% of all dosed patients. CR +CRi was achieved in 60% of those with poor risk cytogenetics and 65% for patients ≥ 75 years.85 Median duration of CR+CRi was 11.3 months. Median survival was 17.5 months although, not reached in Venetoclax 400 mg cohort.85 The phase III trial of venetoclax (target dose 400 mg) with azacytidine (75mg/m2 SC day 1-7) in 28-day cycles compared to azacytidine-placebo in elderly AML treatment naïve patients, demonstrated OS benefit favoring combination therapy. In a cohort of 431 patients, with median age of 76 years, the median OS was 14.7 months versus 9.6 months (HR 0.66, p <0.001) with composite CR rates of 66.4% vs 28.3%, (p <0.001) in favor of combination. Key adverse events included nausea (any grade 44%), febrile neutropenia and grade 3 neutropenia (42%) as well as grade 3 thrombocytopenia (45%). Serious adverse events were reported in 83% (combo therapy) versus 73% (Aza-placebo therapy).86 Overall, the incidence of tumor lysis syndrome (TLS) with HMA/venetoclax in AML is low when the WBC count is not elevated [link]. It is suggested that hydration and allopurinol prophylaxis are still routinely recommended for the first cycle of therapy but can be safely discontinued if there is no evidence of TLS. Inpatient hospitalization is not required for initiation of therapy but should be considered if frequent outpatient monitoring is challenging, or if the patient may be at increased risk for complications based on leukocytosis (WBC >25), impaired renal function, or other comorbid conditions. It is suggested that WBC be lowered to <25 with hydroxyurea or cytarabine before initiating venetoclax therapy to minimize tumor lysis risk.87

Initiation of venetoclax includes a 3-day ramp-up and in absence of required dose adjustments, venetoclax is provided as: 100 mg once on Day 1, 200 mg once on day 2, and 400 mg once daily on day 3 and beyond. When using strong or moderate CYP3A4 inhibitor such as posaconazole or fluconazole, the dosing of venetoclax is reduced by 80% and 50%, respectively. See Table 10 for summary of drug interactions and venetoclax dose reductions.86, 87 As patients are usually severely neutropenic for at least 3 weeks during induction, prophylactic antimicrobials are recommended, e.g. antibacterial such as levofloxacin (not cipro due to drug interaction with venetoclax), antifungal (e.g. posaconazole, adjusting the venetoclax dose accordingly) and valacyclovir.

The combination therapy of HMA + venetoclax works quickly, with a median time to response of approximately 1 month. Since most patients will begin treatment with cytopenias and nearly all patients will have cytopenias by the end of the first cycle, it is suggested to repeat a staging bone marrow be performed ~day 21; if blast excess persists, commence the next cycle by day 29 without treatment dose interruption. A bone marrow assessment is suggested within first 2 cycles of treatment in all cases. This is performed to determine whether cytopenias are therapy-related or due to persistent AML. Identifying response early is crucial as continuation of venetoclax without temporary holds or delays in the subsequent cycles may result in prolonged aplasia and a higher risk of serious infections.86, 87

If patients are in CR—defined as <5% blasts, it is recommended to pause venetoclax and delay initiation of the second cycle for up to 14 days or until recovery of neutropenia, at minimum neutrophils ≥0.5 × 109/L. The effect of venetoclax is most pronounced on neutrophils, so often neutropenia is therapy-related. If persistent disease exists (>5% blasts), treatment should continue without delay and without a change in the venetoclax dose or schedule, with plan for a repeat biopsy before the third cycle to reassess response. If there has not been a meaningful blast reduction or hematologic response after 3-4 cycles of therapy, consider stopping treatment if alternate options exist. The presence of NPM1 and/or IDH mutation is associated with higher rates of clinical response while the presence of signaling mutations, particularly FLT3-ITD, and/or biallelic TP53 mutations pose high relapse risk.88

Once remission achieved, the main challenge in successfully keeping patients on continued treatment while avoiding grade 3/4 hematologic toxicities, most notably neutropenia. Consider decreasing venetoclax dosing days especially if hematologic recovery takes >14 days after interrupting venetoclax for neutropenia and/or thrombocytopenia. Consider stepwise reductions in venetoclax dosing: 21 days → 14 days → 10 days. Additional reductions to consider include reducing HMA dose intensity by 25-50% if prolonged cytopenias persist with marrow hypocellularity If prolonged or severe cytopenias are recurrent after achieving remission, the recommendation is to decrease the number of days of venetoclax per cycle rather than reduction of the dose of venetoclax. Although data are limited, it does not appear that a shorter duration of venetoclax post remission compromises durability of response.87, 89 [abstract link]

Additional strategies for limiting the depth and duration of cytopenias post remission include additional use of supportive G-CSF for grade 3/4 neutropenia to support ongoing cycles. If cytopenias worsen at any point during treatment or do not respond to dose pauses/adjustments, a repeat marrow evaluation is recommended to rule out disease progression.

Venetoclax + LDAC: VIALE-C was a Phase III randomized trial of Venetoclax (600 mg daily) with LDAC versus LDAC alone in AML who were ineligible for IC (median age 76 years). This study included 20% of patients who had received prior HMA. The planned primary analysis showed a 25% reduction in risk of death with venetoclax plus LDAC vs LDAC alone (hazard ratio [HR], 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.52-1.07; P = .11), with non-significant median OS of 7.2 vs 4.1 months, respectively. Additional 6-month follow-up demonstrated a significant difference with median OS of 8.4 months for the venetoclax arm (HR, 0.70; 95% CI, 0.50-0.98; P = .04). Composite CR rates were 48% and 13% for venetoclax plus LDAC and LDAC alone, respectively. Grade ≥3 adverse events (venetoclax vs LDAC alone) were febrile neutropenia (32% vs 29%), neutropenia (47% vs 16%), and thrombocytopenia (45% vs 37%). Venetoclax plus LDAC demonstrates clinically meaningful improvement in remission rate and OS vs LDAC alone, with a manageable safety profile. Results confirm venetoclax plus LDAC as an alternative frontline treatment for unfit AML patients. This option is targeted for patients who are unable or unwilling to received Azacytidine subcutaneously at treatment centers.90, 91

Venetoclax-based regimens have become very common in AML elderly treatment but challenges with this non-curative chemotherapy regimen still exist. Common challenges include tumor lysis syndrome, severe bone marrow suppression, and drug-drug-interactions. Data from real-world experience are emerging92 and practical guidance are available.86

Other Oral AML therapies: Glasdegib, a hedgehog pathway inhibitor, was studied in a phase II randomized trial for older patients with AML or high-risk MDS (median age 76 years) unfit for intensive chemotherapy. (Cortes et al., 2019)Glasdegib 100 mg oral daily was administered continuously with LDAC 20 mg SC BID x 10 days per 28 day cycles. Median OS was 8.8 (6.9-9.9) months with glasdegib/LDAC and 4.9 (3.5-6.0) months vs LDAC monotherapy (hazard ratio, 0.51; 80% CI, 0.39-0.67, P = 0.0004) CR was achieved in 17.0% versus 2.3% patients in the glasdegib/LDAC and LDAC arms, respectively, (P < 0.05). It was considered well tolerated and safe therapy with nonhematologic grade 3/4 toxicities of pneumonia (16.7%) and fatigue (14.3%).93 Glasdegib received FDA approval for treatment of AML in older or unfit patients but is not CADTH approved for use in Canada.

For patients with IDH1/2 mutant AML, Ivosidenib and enasidenib target IDH1 and IDH2 mutations respectively and were initially approved in the relapsed/refractory (R/R) setting. [link]

Mutations in isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) occur in ~12% of AML patients. Mutated IDH2 proteins neomorphically synthesize 2-hydroxyglutarate resulting in DNA and histone hypermethylation, this leads to block in cellular differentiation. Use of inhibitors lead to cellular differentiation and maturation. IDH2 inhibitor, Enasidenib 100 mg once daily showed ORR of 40.3%,

with a median response duration of 5.8 months in R/R AML. Median OS was 9.3 months, and in ~20% of patients who attained CR, OS was 19.7 months.94 Enasidenib was studied in phase I/II trial newly diagnosed mutant-IDH2 AML (N=39), median age was 77 years (range 58-87). ORR was 30.8% with CR of 18%. At a median follow-up of 8.4 months, the median duration of any response was not reached (NR). Median overall survival was 11.3 months and was NR for responders. A median number of enasidenib cycles was 6.0 (range 1-35) with most common treatment-related adverse event being indirect hyperbilirubinemia (31%).95 A phase II study of newly diagnosed, mutant-IDH2 AML patients (median age 75 years), assigned enasidenib 100 mg oral daily plus azacytidine (n=68) compared to azacytidine only (n=33). 74% in the

combination group vs 36%; in azacytidine monotherapy group achieved an OR (odds ratio 4·9 [95% CI 2·0-11·9]; p=0·0003).
Common treatment-related grade 3 or 4 adverse events with combination were thrombocytopenia. Serious treatment-related adverse events were reported in 43% patients in the combination group and 44% patients in the azacytidine-only group: including febrile neutropenia, differentiation syndrome and pneumonia. Overall, enasidenib plus azacytidine was well tolerated and significantly improved ORR versus azacytidine monotherapy, suggesting that this regimen for elderly treatment naïve AML.96
Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutations occur in 6 to 10% of AML patients. In the phase 1 doseescalation and dose-expansion study of ivosidenib 500 mg PO daily in IDH1-mutated R/R AML. CR or CR with partial hematologic recovery was achieved in 30% and ORR was 41.6% with median duration of responses ranging 6.5 – 9.3 months treatment was well-tolerated. Specifically, IDH differentiation syndrome occurs with therapy and presents with significant neutrophil-predominant leukocytosis and nonspecific symptoms such as fever, hypotension, and effusions. This occurred in 16% of patients.97, 98
An open-label, single-arm, multicenter clinical trial of single-agent ivosidenib (500 mg PO daily) used for newly diagnosed AML with an IDH1 mutation included patients ≥75 years. Twenty-eight patients were treated (median age 77 years; range: 64–87 years); with majority (79%) having therapy-associated or myelodysplasia-related AML. CR+CRh was achieved in 12/28 patients (42.9%) and based on the results, the FDA approved use in newly diagnosed IDH1 mutated AML.98
Ivosidenib plus azacytidine combination was also studied in an open-label, multicenter, phase Ib trial for newly diagnosed elderly AML with mutated IDH1 ineligible for intensive therapy. Ivosidenib 500 mg once daily continuously with subcutaneous azacytidine 75 mg/m2 on days 1-7 in 28-day (median age, 76 years; range, 61-88 years). Median treatment duration was 15.1 months (range, 0.3-32.2 months with ORR of 78.3% and CR was 60.9%. With median follow-up of 16 months, median duration of response in responders had not been reached. The 12-month OS was 82.0%. Treatmentrelated grade ≥ 3 adverse events occurring in > 10% of patients were neutropenia (22%), anemia (13%), thrombocytopenia (13%), and QTC prolongation (13%). All grade IDH differentiation syndrome (17%). This combination was overall well tolerated, and responses were deep and durable, with most complete responders achieving IDH1 mutation clearance.99
Phase 3 studies involving IDH1-mutated AML patients ineligible for intensive induction chemotherapy treated with ivosidenib (500 mg once daily) and subcutaneous or intravenous azacytidine (75 mg m2 x 7 days in 28-day cycles) versus matched placebo and azacytidine also showed significant benefit. The primary end point was event-free survival, defined as the time from randomization until treatment failure (i.e., the patient did not have complete remission by week 24), relapse from remission, or death from any cause, whichever occurred first. In the intention-to-treat population of 146 patients: 72 in the ivosidenib-and-azacytidine group and 74 in the placebo-and-azacytidine group, with a median follow-up of 12.4 months, EFS was significantly longer in the ivosidenib-and-azacytidine group than in the placebo-and-azacytidine group (hazard ratio for treatment failure, relapse from remission, or death, 0.33; 95% confidence interval [CI], 0.16 to 0.69; P = 0.002). Median OS was 24.0 months with ivosidenib and azacitidine versus 7.9 months with placebo and azacitidine (hazard ratio for death, 0.44; 95% CI, 0.27 to 0.73; P = 0.001). Grade 3 or higher AEs included febrile neutropenia (28% with ivosidenib and azacytidine and 34% with placebo and azacytidine) and neutropenia (27% and 16%, respectively). Bleeding events of any grade was 41% and 29%, respectively with any grade of infection being 28% with ivosidenib and azacytidine and 49% with placebo and azacytidine. Differentiation syndrome of any grade occurred in 14% of the patients receiving ivosidenib and azacytidine and 8% of those receiving placebo and azacytidine.100
Overall, a meta-analysis of 1109 IDH-mutated AML patients from 10 articles (11 cohorts) found a CR rate, ORR rate, and 2-year OS rate, of relapsed or refractory (R/R) IDH-mutated AML (394 patients) were 21%, 40%, 15% with median OS and median EFS of 8.21 months and 4.73 months, respectively.
In contrast, for newly diagnosed IDH mutated AMLs (N=715) the CR rate, and ORR rate, were 47%, and 65%, respectively. The 2-year survival (OS) rate and 2-year event-free survival (EFS) rates were 45% and 29%, respectively. Gastrointestinal adverse events were the most frequently occurring all-grade adverse events and hematologic adverse events were the most frequently occurring ≥ grade 3 adverse events.101
A systematic review of RCTs concluded an objective response (OR) was reported in 63-74% of the patients with IDH inhibitors (ivosidenib for IDH-1 and enasidenib for IDH-2) + azacytidine as compared to 19-36 % of the patients with azacytidine monotherapy in newly diagnosed medically unfit AML patients. OR was reported in 39.1-46 % of the AML patients who relapsed/refractory. Survival rates were significantly improved with the use of ivosidenib. ≥Grade 3 IDH differentiation syndrome and QT prolongation were reported in 3.9-10 % and 2-10 % of the patients, respectively. IDH inhibitors have been found to be safe and effective in treating both treatment naïve and R/R AML. However, no survival benefit was reported with enasidenib. More randomized multicenter doubleblinded clinical studies are needed to confirm these results and compare them with other targeting agents.102

References

83. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. Jul 16 2015;126(3):291-9.
84. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, 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. Feb 1 2010;28(4):562-9.
85. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019;133(1):7-17.
86. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. Aug 13 2020;383(7):617-629.
87. Lai C, Bhansali RS, Kuo EJ, Mannis G, Lin RJ. Older Adults With Newly Diagnosed AML: Hot Topics for the Practicing Clinician. Am Soc Clin Oncol Educ Book. May 2023;43:e390018.
88. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. Blood. Jan 9 2020;135(2):85-96. 89. Mei M, Aldoss I, Marcucci G, Pullarkat V. Hypomethylating agents in combination with venetoclax for acute myeloid leukemia: Update on clinical trial data and practical considerations for use. Am J Hematol. Mar 2019;94(3):358-362.
90. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. Jun 11 2020;135(24):2137-2145.
91. Abdallah M, Xie Z, Ready A, Manogna D, Mendler JH, Loh KP. Management of Acute Myeloid Leukemia (AML) in Older Patients. Curr Oncol Rep. Jul 28 2020;22(10):103.
92. Winters AC, Gutman JA, Purev E, Nakic M, Tobin J, Chase S, et al. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia. Blood Adv. Oct 22 2019;3(20):2911-2919.
93. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia. Feb 2019;33(2):379-389.
94. DiNardo CD, Pollyea DA, Jonas BA, Konopleva M, Pullarkat V, Wei A, et al. Updated Safety and Efficacy of Venetoclax with Decitabine or Azacitidine in Treatment-Naive, Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia. Blood. 2017;130:2628.
95. Pollyea DA, Tallman MS, de Botton S, Kantarjian HM, Collins R, Stein AS, et al. Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Leukemia. Nov 2019;33(11):2575-2584.
96. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, Montesinos P, Wei AH, de Botton S, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. Nov 2021;22(11):1597-1608.
97. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. N Engl J Med. Jun 21 2018;378(25):2386-2398.
98. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Mims AS, Prince GT, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. Blood. Feb 13 2020;135(7):463471.
99. DiNardo CD, Stein AS, Stein EM, Fathi AT, Frankfurt O, Schuh AC, et al. Mutant Isocitrate Dehydrogenase 1 Inhibitor Ivosidenib in Combination With Azacitidine for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. Jan 1 2021;39(1):57-65.
100. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1Mutated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. Apr 21 2022;386(16):1519-1531.
101. Chen X, Xing H, Xie X, Kou L, Li J, Li Y. Efficacy and safety of FDA-approved IDH inhibitors in the treatment of IDH mutated acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Epigenetics. Jul 11 2023;15(1):113.
102. Aiman W, Ali MA, Basit MA, Omar Z, Suleman M, Hassan M, et al. Efficacy and tolerability of isocitrate dehydrogenase inhibitors in patients with acute myeloid leukemia: A systematic review of clinical trials. Leuk Res. Jun 2023;129:107077.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2025) am 09.07.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Leukemia, Myeloid, Acute"]
2	acute:ti,ab,kw
3	(myeloid* OR myelogen* OR myeloblast* OR myelocyt* OR nonlymphoblast* OR nonlymphocyt* OR (non NEXT (lymphocyt* OR lymphoblast*))):ti,ab,kw
4	leu*mia*:ti,ab,kw
5	#2 AND #3 AND #4
6	AML:ti,ab,kw
7	#1 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jul 2020 to present
9	#7 with Cochrane Library publication date from Jul 2023 to present
10	#8 NOT #9

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 09.07.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Leukemia, Myeloid, Acute[mh]
2	acute[tiab]
3	myeloid*[tiab] OR myelogen*[tiab] OR myeloblast*[tiab] OR myelocyt*[tiab] OR nonlymphoblast*[tiab] OR nonlymphocyt*[tiab] OR non-lymphoblast*[tiab] OR non-lymphocyt*[tiab]
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
5	#2 AND #3 AND #4
6	AML[tiab]
7	#1 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
10	(#9) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
11	(#7) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	(#11) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
15	(#14) NOT (#10)
16	(#15) AND ("2023/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	#15 NOT #16

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.07.2025, überprüft am 25.11.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Acute myeloid leukemia; vers. 7 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2024. [Zugriff: 25.11.2025]. (Clinical practice guideline LYHE-006). URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf.

2. **Alberta Health Services (AHS).** Guideline methodology handbook; vers. 6 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2024. [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-utilization-handbook.pdf.

3. **He H, Wen X, Zheng H.** Efficacy and safety of venetoclax-based combination therapy for previously untreated acute myeloid leukemia: a meta-analysis. Hematology 2024;29(1):2343604.

4. **Heuser M, Fernandez C, Hauch O, Klibanov OM, Chaudhary T, Rives V.** Therapies for acute myeloid leukemia in patients ineligible for standard induction chemotherapy: a systematic review. Future Oncol 2023;19(11):789-810.

5. **Li X, Suh HS, Lachaine J, Schuh AC, Pratz K, Betts KA, et al.** Comparative efficacy of venetoclax-based combination therapies and other therapies in treatment-naive patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy: a network meta-analysis. Value Health 2023;26(12):1689-1696.

6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute myeloid leukemia; version 3.2026 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 25.11.2025]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.

7. **Qin Y, Kuang P, Liu T.** Venetoclax combined with hypomethylating agents or low-dose cytarabine as induction chemotherapy for patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med 2023;23(2):219-227.

8. **Zhu J, Fan J, Xie T, Zhao H, Lu R, Zhang Y, et al.** Venetoclax combined chemotherapy versus chemotherapy alone for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol 2024;14:1361988.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-312

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	30. Dezember 2025

Indikation
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
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Für die Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit neu diagnostizierter Akuter Myeloischer Leukämie (AML) und Nachweis einer IDH-R132-Mution, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, werden diese Optionen empfohlen:

- Azaziditin + Ivosidenib oder
- Azaziditin / Decitabin + Venetoclax

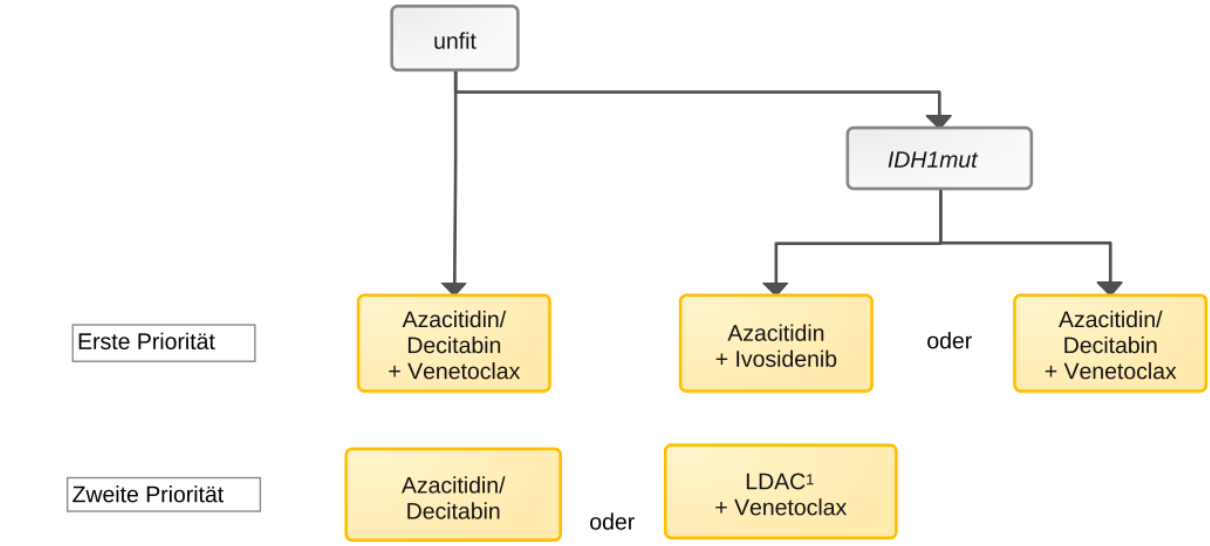
Fragestellung

Die Empfehlungen haben sich seit unserer letzten gutachterlichen Stellungnahme zu dieser Indikation (2024-B-327) nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Die Therapieoptionen für Pat., die für eine Standard- Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, haben sich in den letzten Jahren deutlich erweitert [1, 2]. Ein aktueller Algorithmus ist in der Abbildung dargestellt [2].

Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Pat.



Legende:
nicht kurative intendierte Therapie;
[1] LDAC – niedrig dosiertes Ara-C;

Für unfitte Pat. mit neudiagnostizierter IDH1-mutierter AML-Mutation wurde der IDH1-Inhibitor Ivosidenib im Rahmen der randomisiert-plazebo-kontrollierten AGILE-Studie in Kombination mit Azacitidin evaluiert. Gegenüber Azacitidin und Placebo erhöhte die Hinzunahme von Ivosidenib die CR-Rate von 15% auf 47%. Die Dauer des Ansprechens war unter Ivosidenib-Azacitidin-Therapie deutlich länger als unter Azacitidin mit Placebo. Im Ergebnis erreichten Patienten mit der Ivosidenib-Kombination ein medianes Gesamtüberleben von 24,0 Monaten gegenüber 7,9 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,44; p=0,001) [3].

Unabhängig von einer spezifischen molekularen Aberration steht für Pat., die nicht eine intensive Therapie geeignet sind, die Kombination aus einem hypomethylierenden Agens (HMA) wie Azacitidin oder Decitabin plus Venetoclax zur Verfügung. Einen direkten Vergleich beider Optionen gibt es nicht. In der kleinen IDH1-Kohorte aus der Zulassungsstudie für Venetoclax (VIALE-A) beträgt die CR-Rate 27% versus 47% in der Ivosidenib-Studie (AGILE), während die kombinierte CR/CRh-Rate mit Venetoclax bei 61% versus 53% in der AGILE-Studie liegt. Das mediane OS lag in der AGILE-Studie bei 29,3 Monaten und in der IDH1-Subgruppe der VIALE-A-Studie bei 15 Monaten, während die relative Risikoreduktion (HR) mit Venetoclax sich in einer HR von 0,19 äußert, gegenüber 0,42 in der AGILE-Studie mit Ivosidenib. In der Ivosidenib-Studie ist die Rate von ausgeprägten Zytopenien und febrilen Neutropenien niedriger als mit Venetoclax [4, 5].

Auf Grund des fehlenden direkten Vergleichs werden beide Therapie-Optionen gleichwertig für die Erstlinientherapie empfohlen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Die verschiedenen Optionen sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Döhner H, DiNardo CD, Wei AH et al.: Blood Aug 12, 2024. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. DOI: 10.1182/blood.2024025409
2. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, September 2025. Akute Myeloische Leukämie (AML) — Onkopedia
3. Montesinos P, Marchione DM, Rechner C et al.: Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed IDH1-mutated AML. Blood Adv 9:5177-5189, 2025. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025016399
4. Nardo 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
5. 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