



# **Mündliche Anhörung**

gemäß 5 § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

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

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. November 2023  
von 10:00 Uhr bis 11:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

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

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

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

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

Frau Krug  
Herr Dr. Wernitz

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

Herr Dr. Klee  
Frau Dr. Kinder

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

Frau Zimmermann  
Frau Yah

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

Herr Dr. Wilken  
Herr Dr. Reisländer

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

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

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Servier Deutschland müssten anwesend sein Herr Dr. Ezernieks, Frau Dr. Wodtke, Frau Dr. Klein und Herr Dr. Weidl, für die DGHO Herr Professor Dr. Bullinger, Herr Professor Dr. Döhner und Herr Professor Dr. Wörmann, für Otsuka Pharma Frau Krug – sie fehlt – und Herr Dr. Wernitz, für AbbVie Deutschland Herr Dr. Klee und Frau Dr. Kinder, für Astellas Pharma Frau Zimmermann und Frau Yah, für den BPI Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Reisländer und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

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

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

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

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

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

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

Zum zweiten Punkt: Ivosidenib ist eine dieser möglichen Optionen. Es ist die einzige gezielte Behandlungsoption für Patienten mit einer IDH1-Mutation. Dank des zielgerichteten Wirkmechanismus führt die Behandlung mit Ivosidenib in der Zulassungsstudie AGILE zu einer für die Patienten erheblichen und bis dato nie dagewesenen Verlängerung des medianen Überlebens von 7,9 Monaten im Vergleichsarm unter Standardbehandlung und mit Azacitidin auf über 29 Monate unter Ivosidenib. Ich wiederhole: von 7,9 auf über 29 Monate bei der Verlängerung des Überlebens der Patienten um fast zwei Jahre.

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

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

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

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

Kurz zu den beiden Experten, die wir eingeladen haben: Professor Döhner war Seniorautor der Publikation im New England Journal of Medicine und hat uns wesentlich beraten.

Professor Bullinger ist der zweite Topexperte in Deutschland zur AML. Vielleicht wäre das die Reihenfolge, um diese Antwort zu geben.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Wodtke (Servier Deutschland):** Das ist richtig. Wir hatten ursprünglich als Endpunkt Overall Survival gewählt. Wir befinden uns aber bei der AML in einer sehr seltenen Erkrankung. Die Patienten, die Ivosidenib erhalten sollen, müssen auch noch eine IDH1-Mutation besitzen. Sie können sich also vorstellen, dass die Rekrutierung schwierig ist. Um die Studiendauer in einem akzeptablen Rahmen zu halten und das Arzneimittel, für das ein

dringender Bedarf besteht, den Patienten so früh wie möglich zur Verfügung stellen zu können, wurde sich dazu entschieden, den primären Endpunkt von OS zu EFS zu ändern. Das wurde mit der Zulassungsbehörde besprochen, befürwortet und in die statistischen Berechnungen einbezogen. OS wurde dann als Secondary Endpunkt beibehalten und man sieht, dass wir nicht nur beim EFS einen signifikanten Vorteil haben, sondern wie gerade ausgeführt wurde, eine nie dagewesene Verlängerung beim OS im Gesamtüberleben von über 29 Monaten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Ich wollte nur das bestätigen, was Herr Wörmann bezüglich des Endpunktes Overall Survival gesagt hat. Bei den älteren Patienten haben wir im Prinzip

keine erfolgreiche Secondline-Therapie, wenn die Firstline-Therapie versagt. Insofern sehe ich da kein Verzerrungspotenzial für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Gisbert-Miralles:** Jetzt kommt noch meine Frage zu den PRO-Instrumenten. Erst einmal vielen Dank für die Nachreichung der angepassten PRO-Analysen ohne das Ereignis Tod. Sie beschreiben, dass die PROs bis zur letzten Gabe der Studienmedikation plus 28 Tage erhoben wurden. Sind auch die Daten der Nachbeobachtung in die in der Stellungnahme vorgelegten Daten eingeflossen? Weiterhin ist uns eine Diskrepanz bezüglich der Zensierungsregeln zwischen den Angaben in Modul 4 und den Angaben in den Analyse-Outputs aufgefallen. In Modul 4 ist beschrieben, dass Personen ohne Verschlechterung zum Zeitpunkt des Datenschnitts, zum Beispiel einer nachfolgenden Krebstherapie oder zum Datum des Studienabbruchs zensiert werden. In den Outputs wird beschrieben, dass Personen ohne Verschlechterung zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert wurden. Wir gehen davon aus, dass die Angaben in den Analyse-Outputs das tatsächliche Vorgehen der vorgelegten Analysen beschreiben, wollten aber gern nachfragen, ob dem so ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Weidl (Servier Deutschland):** Jawohl. – Zum ersten Punkt: Ja, es ist genau so. Es ist eine patientenindividuelle Entscheidung. Aber nachdem in allen Studienzentren, unter

anderem auch sehr vielen deutschen Studienzentren, und in Europa viel gemacht wurde, ist davon auszugehen, dass das Prozedere auf den deutschen Versorgungsalltag anzuwenden ist. Es ist übrigens – das wäre vielleicht interessant, zu erfahren – auch in der deutschen Leitlinie genauso beschrieben, dass die Transfusion patientenindividuell durchzuführen und vom behandelnden Arzt zu entscheiden ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

Kurz noch zur Definition: Die Diskussion war, warum Transfusionsbedürftigkeit nicht klarer definiert ist. Hier gehen wir nicht anders vor, als wir das mit Ihnen bei den MDS-Patienten diskutiert haben. Transfusionsbedürftigkeit ist einmal der gemessene Hb-Wert oder die gemessenen Parameter und die Bedürftigkeit des Patienten. Konkret: Haben Sie zum Beispiel einen Patienten mit einer schweren koronaren Herzkrankheit, dann wird eine mäßiggradige Anämie Symptome machen, als wenn Sie ihn transfundieren müssen. Dagegen wird jemand,

der relativ fit, auch mit dem niedrigen Hb-Wert weiter gut zurechtkommen. Der gefühlte Hämoglobinwert ist für die Patienten von großer Bedeutung, und das macht diese formale Unschärfe, ist aber ganz nah an den Patienten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Müller:** Ja, danke schön.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Wir würden sicherlich die Kombination Ivosidenib/Azacitidin als neuen Standard betrachten, auch wenn es keinen direkten Vergleich gibt. So einen Vergleich wird es nie geben, sondern man wird nur indirekt vergleichen können. Hier sprechen die Argumente – die haben wir schon diskutiert – klar für die Kombination Ivosidenib/Azacitidin. Was international immer wieder diskutiert wird, ist die Sequenz dieser beiden Kombinationen. Soll man mit Ven/Aza starten und dann Ivo/Aza oder vice versa? Aber auch da gibt es erste Ergebnisse, dass, wenn man mit Ivo/Aza startet, der Patient, die Erkrankung progredient wird und dann die Kombination Venetoclax/Azacitidin verabreicht, dass die Remissionsraten wesentlich höher sind, als wenn man die Sequenz anders wählt, also ein weiteres Argument für die Kombination Ivosidenib/Azacitidin. Es wird sicherlich Patienten geben, die trotz des Vorliegens einer IDH1-Mutation die Kombination Ven/Aza bekommen. Das liegt häufig daran, dass der Mutationsstatus nicht rechtzeitig ermittelt

werden kann, was, glaube ich, aber in Deutschland sehr selten der Fall sein wird, weil wir hier sehr gut strukturiert sind. Das betrifft vor allem Länder, in denen diese Mutationsdiagnostik nicht so rasch verfügbar ist und der Patient nicht zwei, drei Wochen auf das Ergebnis warten kann.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Döhner (DGHO):** Ich glaube, Abbrüche werden Sie mit jeder neuen Kombination sehen, auch Dosisreduktionen oder vorübergehende Dosisstopps der Prüfsubstanz. Ich glaube, das ist kein besonderes Phänomen der Kombination Ivosidenib/Azacitidin, sondern das werden Sie mit jeder neuen Kombination sehen. Das

sehen wir auch bei Venetoclax/Azacitidin, dass wir häufig pausieren müssen oder sogar irgendwann abbrechen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Wir konnten in der heutigen Diskussion einige wichtige Punkte der

Nutzenbewertung zu Ivosidenib und der AGILE-Studie diskutieren. Aus unserer Sicht ist es wichtig zu betonen, dass wir in dem Anwendungsgebiet von schwerstkranken Patienten sprechen. Ivosidenib als erste IDH1-zielgerichtete Therapie ermöglicht für diese Patienten nun eine noch nie dagewesene Verlängerung des Gesamtüberlebens, wie gesagt, von 7,9 auf 29 Monate, also mehr als eine Verdreifachung des Gesamtüberlebens. Wir hoffen, dass heute deutlich wurde, dass keiner der diskutierten Aspekte die Studienergebnisse relevant verzerrt, geschweige denn den Gesamtüberlebensvorteil in irgendeiner Weise infrage stellen kann. Wir sind davon überzeugt, dass Ivosidenib für diese Patienten einen erheblichen Zusatznutzen bringt, und bitten, dies in der Nutzenbewertung entsprechend zu würdigen. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank an die Fragesteller. Herzlichen Dank an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir können diese Anhörung beenden. Herr Bullinger, Herr Döhner, Sie verlassen uns jetzt. Herr Wörmann, Sie bleiben noch. Es kommen gleich andere Experten zur Anhörung zum Cholangiokarzinom, gleicher Wirkstoff, dazu. Herr Dr. Weidl, Sie haben Ihr Soll getan, aber Sie haben noch drei Datenlieferungen zu erledigen, also insofern nicht voreilig in eine Tagesfreizeit entgleiten, sondern die Daten schicken. Damit bedanke ich mich, schließe diese Anhörung, und wir machen in exakt einer Minute nach neuem Login mit der zweiten Anhörung weiter. Danke schön und bis gleich. Vielen Dank. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:00 Uhr