

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (Tibsovo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.07.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Verzeichnis mit eigenen Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	8
1.1 Administrative Informationen	9
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	10
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	52
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	58
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	9
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	10
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	48
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	56
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	57
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	58
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	59

Verzeichnis mit eigenen Tabellen

	Seite
Tabelle 1-A: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene (Intention to treat [ITT]-Population)	21
Tabelle 1-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Endpunktebene (ITT-Population).....	40

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-HG	2-Hydroxyglutarat
5-HT	5-Hydroxytryptamin
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best supportive care)
CCA	Cholangiokarzinom
CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein alpha
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Komplette Remission
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Dauer des Ansprechens
EFS	Ereignisfreies Überleben
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-BIL21	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen
ESMO	European Society for Medical Oncology

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Fibroblast growth factor receptor 2)
FOLFOX	Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HMA	Hypomethylierende Substanz
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
JAK2	Januskinase-2
KI	Konfidenzintervall
LDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MLFS	Morphologisch leukämiefreier Zustand
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-effect Model with Repeated Measurements)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	nicht schätzbar
NPM1	Nucleophosmin-1
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3
OATP1B1/3	Organisches Anionen-transportierendes Polypeptid 1B1/3
ORR	Objektive Ansprechrare
OS	Gesamtüberleben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
P-gp	P-Glykoprotein
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielle Remission
PZN	Pharmazentralnummer
PT	bevorzugter Begriff (Preferred term)
QTc	QT Intervall
RCT	Randomized Controlled Trial
RMP	Risikomanagementplan
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Servier Deutschland GmbH
Anschrift:	Elsenheimerstraße 53 80687 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Les Laboratoires Servier
Anschrift:	50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex – Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivosidenib
Handelsname:	Tibsovo®
ATC-Code:	L01XX62
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43473
Pharmazentralnummer (PZN)	18503055
ICD-10-GM-Code	Akute myeloische Leukämie: C92.0, C92.01 Cholangiokarzinom: C22.1, C24.0, C24.8, C24.9
Alpha-ID	Akute myeloische Leukämie (AML) I95965 (Akute granulozytäre Leukämie), I116127 (Akute minimal differenzierte myeloische Leukämie), I76139 (Akute myeloblastische Leukämie), I95963 (Akute myelogene Leukämie), I17638 (Akute myeloische Leukämie), I132275 (Akute myeloische Leukämie durch ionisierende Strahlung), I132274 (Akute myeloische Leukämie durch Topoisomerase-Typ-II-Inhibitor), I116126 (Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung), I128527 (Akute myeloische Leukämie mit inv3(q21q26.2)), I127472 (Akute myeloische Leukämie mit minimaler Ausreifung), I130416 (Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung), I127470 (Akute myeloische Leukämie mit somatischen CEBPA-Genmutationen), I127471 (Akute myeloische Leukämie mit somatischen NPM1-Genmutationen), I128529 (Akute myeloische Leukämie mit t(3;3)(q21;q26.2)), I128503 (Akute myeloische Leukämie mit t(6;9) (p23;q34)), I129554 (Akute myeloische Leukämie mit t(8;21)(q22;q22)), I128505 (Akute myeloische Leukämie mit t(9;11) (p22;q23)), I132842 (Akute myeloische Leukämie mit t(9;22)(q34.1;q11.2)),

	<p>I128525 (Akute myeloische Leukämie mit Translokation t(8;16)(p11;p13)), I127469 (Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung), I95964 (Akute myelozytäre Leukämie), I132272 (Alkylanzien-induzierte akute myeloische Leukämie), I17639 (AML [Akute myeloische Leukämie]), I116128 (AML M0), I116129 (AML M1), I116130 (AML M2), I116131 (AML mit t(8;21)), I116132 (AML1/ETO), I132376 (Familiäre akute myeloische Leukämie), I96097 (Granulozytäre Blastzellenleukämie), I132745 (Myeloische Neoplasie mit assoziiertem JAK2-Rearrangement, akute Form), I116644 (Primär therapierefraktäre akute myeloische Leukämie), I98132 (Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation), I31089 (Akute myeloische Leukämie in kompletter Remission), I31090 ((AML [Akute myeloische Leukämie] in kompletter Remission)</p> <p>Cholangiokarzinom (CCA)</p> <p>I127375 (Biliäres Zystadenokarzinom der Leber), I103064 (Bösartige Neubildung der Ductuli biliferi), I103063 (Bösartige Neubildung der Ductuli intrahepaticae), I103241 (Bösartige Neubildung des interlobulären Gallenganges), I103243 (Bösartige Neubildung des interlobulären Gallenweges), I29979 (Bösartige Neubildung des intrahepatischen Gallenganges), I103242 (Bösartige Neubildung des intrahepatischen Gallenweges), I103244 (Bösartige Neubildung des intralobulären Gallenganges), I103245 (Bösartige Neubildung des intralobulären Gallenweges), I110602 (Cholangiokarzinom), I68100 (Cholangiokarzinom der Leber), I29983 (Cholangiozelluläres Karzinom), I29978 (Intrahepatisches Gallengangskarzinom), I29980 (Krebs des intrahepatischen Gallenganges), I68878 (Malignes Cholangiom), I83427 (Zystadenokarzinom des Gallenganges), I131108 (Adenokarzinom der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge), I29982 (Adenokarzinom der Gabelung des Ductus hepaticus [Klatskin-Tumor]), I112816 (Adenokarzinom des extrahepatischen Gallenganges), I84695 (Bösartige Neubildung der Gallengänge), I107095 (Bösartige Neubildung der hepatischen Gallengänge), I84696 (Bösartige Neubildung des Ductus choledochus), I84697 (Bösartige Neubildung des Ductus cysticus), I84698 (Bösartige Neubildung des Ductus hepaticus), I84737 (Bösartige Neubildung des Ductus hepaticus communis), I29985 (Bösartige Neubildung des extrahepatischen Gallenganges), I103065 (Bösartige Neubildung des Gallenblasenganges), I17711 (Gallengangskarzinom), I125385 (Hiläres Cholangiokarzinom), I16876 (Karzinom des Choledochus), I111137 (Karzinom des Ductus choledochus), I29987 (Karzinom des extrahepatischen Gallenganges), I29981 (Klatskin-Tumor), I29986 (Krebs des extrahepatischen Gallenganges), I85652 (Bösartige Neubildung der intra- und extrahepatischen Gallengänge),</p>
--	---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I132058 (Karzinom der intra- und extrahepatischen Gallengänge), I103101 (Bösartige Neubildung der Gallenwege), I29989 (Bösartige Neubildung des Gallensystems), I29991 (Gallensystemkarzinom), I29990 (Gallensystemkrebs), I29988 (Gallensystemmalignom), I11138 (Karzinom der Gallenwege)
AML: Akute myeloische Leukämie; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CCA: Cholangiokarzinom; CEBPA: CCAAT/enhancer binding protein alpha; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; JAK2: Januskinase-2; PZN: Pharmazentralnummer; NPM1: Nucleophosmin-1	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tibsovo in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).	04.05.2023	A
Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).	04.05.2023	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Azacitidin</u> oder • Decitabin oder • Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder • Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder • Venetoclax in Kombination mit Decitabin
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe Folgende Arzneimitteltherapien werden im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) • Pemigatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement) • <u>Best Supportive Care</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichen zu markieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
AML: Akute myeloische Leukämie; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Fibroblast growth factor receptor 2); FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan), die in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäische Union (EU) hinterlegt sind, werden von Ivosidenib sowohl für die Indikation akute myeloische Leukämie (AML) als auch Cholangiokarzinom (CCA) erfüllt. Hierdurch ist Ivosidenib von der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen, was zur Folge hat, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht erforderlich ist. Servier legt im vorliegenden Dossier darüberhinausgehend sowohl für die Indikation AML als auch CCA vollständige Nachweise vor.

Anwendungsgebiet A (AML)

Am 13. April 2022 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2022-B-019 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Das Ergebnis des Beratungsgespräches wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 24. Mai 2022 niedergelegt. Der G-BA hat für den Fall des Überschreitens der Umsatzschwelle folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin im Anwendungsgebiet AML bestimmt:

- Azacitidin

oder

- Decitabin

oder

- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

oder

- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA wird gefolgt. Im vorliegenden Dossier ist der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT, Azacitidin, geführt und vollständig umgesetzt.

Anwendungsgebiet B (CCA)

Am 13. April 2022 fand mit dem G-BA ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2022-B-020 gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 08. Juni 2022 festgehalten. Der G-BA hat für den Fall des Überschreitens der Orphan-Umsatzschwelle folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivosidenib im Anwendungsgebiet Cholangiokarzinom bestimmt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA betrachtet im Rahmen einer klinischen Studie folgende Arzneimitteltherapien als geeignete Komparatoren:

- Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)
- Pemigatinib (nur für Patienten mit einer Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (FGFR2)-Fusion oder -Rearrangement)
- Best Supportive Care (BSC)

Durch die Zulassung von Ivosidenib als Arzneimittel für ein seltenes Leiden, wird seitens der europäischen Zulassungsbehörde bestätigt, dass in der vorliegenden Indikation bisher keine zufriedenstellende Therapie für die Patienten verfügbar ist, so dass auch FOLFOX nicht als ausreichende, beziehungsweise Standard-Therapiealternative angesehen werden kann.

Der Bestimmung der zVT durch den G-BA wird insoweit gefolgt, als dass im vorliegenden Dossier der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer der vom G-BA bestimmten zVT-Optionen geführt wird: BSC.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Isocitrat-Dehydrogenasen (IDH) sind eine essenzielle Enzymklasse des Zellstoffwechsels. Eine Vielzahl von Studien konnten zeigen, dass mutierte IDH1-Enzyme eine Schlüsselrolle als Treibermutation in der Onkogenese verschiedener Tumorentitäten spielen, u.a. der akuten myeloischen Leukämie (AML) und Cholangiokarzinomen (CCA). Bei IDH1 sind die Mutationen dabei fast ausschließlich an einem bestimmten Rest im enzymatischen Zentrum des Proteins nachzuweisen, dem Arginin-Rest an Position 132 (R132). Durch die Mutation verändern sich die enzymatischen Eigenschaften des IDH1 Enzyms, wodurch es zur Synthese und Akkumulation des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG) kommt, welcher u.a. Histon- und Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Demethylasen inhibiert und folglich die Differenzierung der betroffenen Zellen blockiert, eine erhöhte Proliferation induziert und dadurch direkt an der Onkogenese beteiligt ist.

Der Wirkstoff Ivosidenib (Tibsovo[®]) ist ein oral verabreichtes Medikament, das hochspezifisch mutierte IDH1-Enzyme hemmt. Ivosidenib stellt in den betroffenen Zellen die normale Differenzierung wieder her und wirkt inhibierend auf die Zellproliferation.

Für die Zielpopulationen des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind und erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, stellt Ivosidenib die zurzeit einzige für diese Mutation spezifische Behandlungsoption dar.

Anwendungsgebiet A (AML)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib erfolgt im Anwendungsgebiet AML (nicht vorbehandelte AML-Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind) gegenüber der gewählten zVT Azacitidin auf Basis der doppelblinden, direktvergleichenden Studie AGILE, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib + Azacitidin gegen Placebo + Azacitidin untersucht (siehe Tabelle 1-A).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Zielpopulation von Ivosidenib sind die Behandlungsmöglichkeiten beschränkt und die Prognose ist äußerst ungünstig, weshalb der therapeutische Bedarf nach wie vor sehr hoch ist. In der vorliegenden Therapiesituation gibt es kaum Heilungschancen und die Therapie ist palliativ. Ziel der palliativen Therapie ist es, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten. Dieses Ziel wird durch die bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht zufriedenstellend erreicht.

Ivosidenib + Azacitidin führt gegenüber der zVT Azacitidin zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des medianen Überlebens um 21,4 Monate (von 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten bei Placebo + Azacitidin) einer nachhaltigen Stabilisierung der Erkrankung und damit zu einer bisher nicht erreichten und patientenrelevanten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Verbesserung des Überlebens wird auch durch eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des ereignisfreien Überlebens sowie Verdreifachung der Ansprechraten gestützt. Zusätzlich führt die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Chance auf Transfusionsfreiheit. Des Weiteren zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ein reduziertes Risiko für das Auftreten von Infektionen, einer häufig lebensbedrohlichen verlaufenden Hauptkomplikation im Kontext der AML-Erkrankung. Dabei weist die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil auf, bestätigt durch die Stabilisierung der Lebensqualität der Patienten.

Die EMA kommt in ihrer Entscheidung zur Beibehaltung des Orphan-Status von Ivosidenib zu dem Schluss, dass Ivosidenib + Azacitidin im Anwendungsgebiet eine klinisch relevante therapeutische Verbesserung gegenüber den bisher zugelassenen Therapieoptionen in der AML darstellt.

Die kürzlich veröffentlichte Leitlinie des European LeukemiaNet (ELN) empfiehlt Ivosidenib + Azacitidin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet B (CCA)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib erfolgt im Anwendungsgebiet CCA (erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind) auf Basis der doppelblinden, direktvergleichenden Phase-3-Studie ClarIDHy, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib + BSC gegen Placebo + BSC untersucht (siehe Tabelle 1-B).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Ivosidenib, gibt es für die Patienten keine Heilungschancen und die Therapie ist palliativ. Ziel der palliativen Therapie ist es, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, das nach mindestens einer systemischen Therapielinie progredient ist, sind beschränkt und die Prognose ist äußerst ungünstig, weshalb der therapeutische Bedarf nach wie vor sehr hoch ist.

Nach einem Nicht-Ansprechen, Progress oder Nebenwirkungen nach der Erstlinientherapie kommt entweder der Therapiewechsel auf eine molekular stratifizierte oder eine nicht molekular stratifizierte Therapie in Frage oder die Symptomlinderung mit BSC.

In ihrer Entscheidung zur Beibehaltung des Orphan-Status von Ivosidenib kommt die EMA zu dem Schluss, dass in der vorliegenden Indikation bisher keine zufriedenstellende Therapie für die Patienten verfügbar ist.

In Ermangelung einer evidenzbasierten Standardtherapie im Anwendungsgebiet, auf Grundlage der positiven Ergebnisse einer vorangegangenen klinischen Studie zu Ivosidenib sowie auf Empfehlung von Patientenvertretern hin, wurde in der Phase-3-Studie ClarIDHy ein patientenzentriertes Studiendesign gewählt. Dieses ermöglichte es, dass Patienten aus dem Placebo + BSC-Arm bei einem Progress zu einer Behandlung mit Ivosidenib wechselten. Um den daraus entstandenen Effekt des Behandlungswechsels auf das Gesamtüberleben zu adjustieren, wurde das präspezifizierte Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell angewandt (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.4).

Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC führt gegenüber der zVT Placebo + BSC nach Adjustierung für den Behandlungswechsel mit dem RPSFT-Modell zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der (adjustierten) medianen Überlebenszeit auf 10,3 Monate im Vergleich zu 5,1 Monaten im Placebo + BSC-Arm. Dies stellt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten dar. Die Verbesserung des Überlebens wird auch durch eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Krankheitskontrollrate gestützt. So führt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progress oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 63 % und deutlichen Erhöhung der Krankheitskontrollrate. In sämtlichen patientenberichteten Endpunkten zeigt sich ein Erhalt der Lebensqualität beziehungsweise Symptomatik. In Bezug auf die Verträglichkeit weist die zusätzliche Gabe der zielgerichteten Substanz Ivosidenib zu BSC im Vergleich zu Placebo + BSC ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil auf.

Die kürzlich aktualisierte European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie empfiehlt Ivosidenib für die Behandlung von CCA bei Patienten mit IDH1-Mutation bei Progression nach systemischer Erstlinientherapie. Die Leitlinien nennen FOLFOX, Fluoropyrimidin-Monotherapie oder Irinotecan als Monotherapie oder in Kombination mit Fluoropyrimidin als mögliche nicht molekular stratifizierte Zweitlinientherapie, wobei diese Therapieoptionen in Deutschland und Europa nicht zugelassen sind. Bei entsprechend diagnostizierter Mutation empfehlen die Leitlinien explizit den Einsatz einer molekular stratifizierten Zweitlinientherapie, wie das bereits zugelassene Pemigatinib bei Patienten mit FGFR2-Genfusion oder -Rearrangement. Im vorliegenden Fall einer IDH1-R132-Mutation steht ab sofort Ivosidenib als zielgerichtete Therapie für die Patienten zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassung der Ergebnisse Anwendungsgebiet A (AML)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie AGILE zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Azacitidin (Placebo + Azacitidin) dargestellt. Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 13.04.2022 hatte der G-BA einzelne Einschlusskriterien der AGILE Studie kritisiert, welche Patienten als „unfit“ definieren. Um den dort angemerkten Punkten gerecht zu werden, wurde für die Darstellung im vorliegenden Dossier zusätzlich eine Subpopulation, im Folgenden genannt „adaptierte AML-Subpopulation“ der AGILE Studie definiert und analysiert. Da die adaptierte AML-Subpopulation einen Anteil von 80 % der Gesamtpopulation übersteigt, wird diese nur ergänzend dargestellt und die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Gesamtpopulation. Die Ergebnisse in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation und in der Effektstärke durchgehend vergleichbar, wodurch die Robustheit der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Wie in Modul 4A, Tabelle 4-E dargestellt ist, wurden zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 alle Endpunkte erhoben. Danach erfolgte nur noch die Erhebung der Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Transfusionsfreiheit und der Verträglichkeit. Zur Vermeidung einer Belastung der Patienten mit invasiven Untersuchungen, welche nicht dem Behandlungsalltag der AML entsprechen, jedoch für die Bestimmung der Endpunkte zum Ansprechen nötig sind, wurden diese zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (30.06.2022) nicht mehr erhoben. Die nachfolgende Erläuterung der Ergebnisse auf Endpunktebene beschränkt sich auf die jeweils letzte verfügbare Erhebung, wobei die Ergebnisse zwischen den Datenschnitten konsistent sind, was deren Robustheit unterstreicht.

Tabelle 1-A: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene (Intention to treat [ITT]-Population)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	<p><u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate Hazard Ratio (HR): 0,44 [0,27; 0,73] p=0,0010</p> <p><i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Medianes Überleben: 29,3 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,42 [0,27; 0,65] p<0,0001</p> <p><u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> 22,1 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,47 [0,27; 0,79] p=0,0041</p> <p><i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,46 [0,29; 0,74] p=0,0009</p>	Mortalität Ausmaß: erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität/Mortalität		
Ereignisfreies Überleben*	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,03 Monate vs. 0,03 Monate* HR: 0,33 [0,16; 0,69] p=0,0023 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,03 Monate vs. 0,03 Monate* HR: 0,35 [0,16; 0,76] p=0,0069	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Tumoransprechen: CR	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 47,2 % vs. 14,9 % Relatives Risiko (RR): 3,03 [1,67; 5,50] p<0,0001 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 47,5 % vs. 15,2 % RR: 3,00 [1,60; 5,63] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Tumoransprechen: CR + CRh	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 52,8 % vs. 17,6 % RR: 2,86 [1,68; 4,89] p<0,0001 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 52,4 % vs. 18,2 % RR: 2,86 [1,64; 4,99] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Tumoransprechen: ORR	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 62,5 % vs. 18,9 % RR: 3,15 [1,91; 5,19] p<0,0001 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 62,7 % vs. 18,2 % RR: 3,30 [1,92; 5,67] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Tumoransprechen: CR + CRi inkl. CRp	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 54,2 % vs. 16,2 % RR: 3,19 [1,83; 5,55] p<0,0001 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 55,9 % vs. 16,7 % RR: 3,22 [1,81; 5,75] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: 0,30 [0,10; 0,89] p=0,0216 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: 0,34 [0,12; 1,01] p=0,0427	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: gering
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,9 Monate vs. NE HR: 2,68 [1,28; 5,58] p=0,0063 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 3,7 Monate vs. NE HR: 2,26 [1,24; 4,14] p=0,0066 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,9 Monate vs. NE HR: 2,91 [1,29; 6,56] p=0,0071 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 4,6 Monate vs. NE HR: 1,97 [1,02; 3,81] p=0,0393	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: erheblich
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Fatigue	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,77 [0,51; 1,16] p=0,2099 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,76 [0,48; 1,19] p=0,2307	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,89 [0,58; 1,38] p=0,6077 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,3 Monate HR: 1,18 [0,74; 1,87] p=0,4946	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schmerzen	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,75 [0,48; 1,17] p=0,2045 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,71 [0,44; 1,17] p=0,1808	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,5 Monate HR: 0,84 [0,53; 1,33] p=0,4640 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,81 [0,49; 1,33] p=0,4009	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,2 Monate vs. 1,6 Monate HR: 1,18 [0,76; 1,83] p=0,4594 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,6 Monate HR: 1,46 [0,91; 2,35] p=0,1191	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,4 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,75 [0,48; 1,15] p=0,1810 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,87 [0,54; 1,38] p=0,5437	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Verstopfung	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 3,7 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,52 [0,33; 0,81] p=0,0036 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
	2,1 Monate vs. 0,9 Monate HR: 0,48 [0,30; 0,78] p=0,0025	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 6,3 Monate vs. 2,5 Monate HR: 0,79 [0,49; 1,28] p=0,3473 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 2,3 Monate HR: 0,89 [0,54; 1,48] p=0,6626	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 2,3 Monate HR: 0,89 [0,55; 1,44] p=0,6237 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 2,1 Monate HR: 0,89 [0,53; 1,50] p=0,6618	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 6,3 Monate vs. 1,5 Monate HR: 0,60 [0,38; 0,97] p=0,0354 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 6,3 Monate vs. 1,5 Monate HR: 0,56 [0,33; 0,94] p=0,0269	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 1,15 [0,76; 1,76] p=0,5005 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 1,07 [0,68; 1,70] p=0,7694	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung:	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
	1,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,93 [0,62; 1,39] p=0,7181 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,81 [0,52; 1,26] p=0,3508	
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,99 [0,64; 1,53] p=0,9718 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 1,11 [0,69; 1,78] p=0,6607	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,66 [0,42; 1,03] p=0,0677 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,71 [0,43; 1,18] p=0,1815	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 0,9 Monate vs. 1,0 Monate HR: 1,02 [0,68; 1,55] p=0,9117 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,94 [0,60; 1,49] p=0,8025	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,95 [0,62; 1,45] p=0,7992 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 1,08 [0,68; 1,74] p=0,7351	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (UE) [entspricht: UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,97 [0,65; 1,45] p=0,8968 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,92 [0,62; 1,37] p=0,6786 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 1,02 [0,67; 1,58] p=0,9125 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 1,01 [0,66; 1,56] p=0,9465	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) [entspricht: SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,74 [0,50; 1,11] p=0,1481 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,72 [0,48; 1,06] p=0,0954 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,1 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,82 [0,54; 1,26] p=0,3738 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,4 Monate vs. 1,3 Monate HR: 0,81 [0,53; 1,23] p=0,3168	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) [entspricht: schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,84 [0,58; 1,21] p=0,3371 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,81 [0,56; 1,17] p=0,2562 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
	0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,97 [0,65; 1,44] p=0,8723 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,96 [0,65; 1,43] p=0,8440	
UE, die zum Therapieabbruch führen [entspricht: UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 20,7 Monate vs. NE HR: 0,93 [0,49; 1,76] p=0,8228 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,90 [0,48; 1,67] p=0,7311 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 20,6 Monate vs. NE HR: 0,97 [0,49; 1,44] p=0,9276 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 20,7 Monate vs. NE HR: 0,95 [0,49; 1,84] p=0,9465	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Weitere UE von Interesse: Infektionen	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: 0,46 [0,26; 0,81] p=0,0054 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: 0,48 [0,28; 0,82] p=0,0058 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: 0,48 [0,27; 0,88] p=0,0143 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 31,5 Monate vs. 3,8 Monate HR: 0,49 [0,28; 0,87] p=0,0125	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten SUE mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,5 Monate HR: 0,56 [0,34; 0,93] p=0,0243 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
	19,7 Monate vs. 2,7 Monate HR: 0,54 [0,33; 0,87] p=0,0113 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,8 Monate HR: 0,55 [0,32; 0,96], p=0,0318 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 2,7 Monate HR: 0,55 [0,32; 0,94] p=0,0254	
Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Gesamtpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,33 [0,15; 0,75] p=0,0056 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,32 [0,15; 0,68] p=0,0020 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> <i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,36 [0,15; 0,87] p=0,0186 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,35 [0,15; 0,80] p=0,0089	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich
<p>* Die Werte des medianen ereignisfreien Überlebens (EFS) von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bis Woche 24 keine vollständige Remission erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich. Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode („klassische Darstellung EFS“): siehe Modul 1 Kapitel Ereignisfreies Überleben (EFS), Seite 30f.</p> <p>UE von besonderem Interesse oder weitere UE von besonderem Interesse (aller Schweregrade oder Schwerwiegendheit) werden in dieser Tabelle lediglich dann dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auch schwerwiegende bzw. schwere UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auf die Darstellung aller UE nach SOC und PT wird verzichtet.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: nicht schätzbar; ORR: Objektive Ansprechrate; PT: bevorzugter Begriff (Preferred term); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des Datenschnitts zur Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 herangezogen. In der Gesamtpopulation zeigt sich für Ivosidenib + Azacitidin ein medianes Überleben von 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten bei Placebo + Azacitidin. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos zu sterben um 58 % (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,27; 0,65], p-Wert: <0,0001). Darüber hinaus zeigte sich eine frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven und eine Stabilisierung der Überlebenschancen bei knapp über 35 % nach 4 Jahren Beobachtung (Datenschnitt der Langzeitbeobachtung). Dies unterstreicht den erheblichen und nachhaltigen Überlebensvorteil und indiziert eine langanhaltende Stabilisierung der Erkrankung für einen erheblichen Teil der Patienten unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm.

Die Ergebnisse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 und in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent. Speziell im Hinblick auf die adaptierte AML-Subpopulation, welche Patienten mit besonders schwerwiegenden gesundheitlichen Einschränkungen und Begleiterkrankungen selektiert, unterstreicht die konsistente Verdreifachung des medianen Überlebens unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin sowohl die Robustheit der Daten als auch die Wirksamkeit von Ivosidenib + Azacitidin bei diesen medizinisch besonders kritischen Patienten.

In Anbetracht der aggressiven Biologie der Erkrankung und der äußerst schlechten Prognose der Patienten in dieser Indikation, stellt die gezeigte signifikante, klinische relevante und nachhaltige Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 21,4 Monate auf insgesamt 29,3 Monate durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte, große und patientenrelevante Verbesserung des Gesamtüberlebens von erheblichem Ausmaß dar.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das Versagen der Behandlung oder ein Rückfall nach Remission hat für die Patienten in den allermeisten Fällen eine Verschlechterung der Prognose und somit eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität zur Folge und ist somit ein patientenrelevantes Ereignis. Das EFS wird als wichtiger Endpunkt für die Einschätzung des antileukämischen Potentials neuer Präzisions-Medikamente diskutiert, da es nicht durch den Behandlungseffekt nachfolgender Therapien beeinflusst wird. Die Wahl des EFS als primären Endpunkt in der Studie AGILE erfolgte nach Abstimmung mit dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den primären Endpunkt EFS die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 67 % (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,69], p-Wert: 0,0023). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation. Die Werte des medianen EFS von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bei Patienten, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich.

In der im renommierten New England Journal of Medicine publizierten Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode („klassische Darstellung“) betrug das mediane EFS in der Studie AGILE 22,9 Monate im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 4,1 Monate im Placebo + Azacitidin-Arm.

In Anbetracht der äußerst aggressiv verlaufenden Erkrankung und des Mangels an Therapiealternativen, stellt die gezeigte Verlängerung des ereignisfreien Überlebens durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Tumoransprechen

Das Ziel sowohl der kurativen als auch palliativen AML-Therapie ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR) und bei der Postremissionstherapie eine Erhaltung der CR. Die CR ist der wichtigste prognostische Faktor für die Verlängerung des Überlebens. Das Erreichen einer CR kann zudem mit verbesserter Lebensqualität verbunden sein, da diese Patienten weniger Transfusionen erhalten und weniger Zeit in medizinischen Einrichtungen verbringen müssen. Ebenso ist das Erreichen einer CR mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes verbunden, da sich die krankheitsbezogene Symptomatik verringert oder verschwindet. Aufgrund dieser Faktoren werden die Endpunkte CR, sowie auch komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi), komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh), objektive Ansprechrates (ORR) und Dauer des Ansprechens für die Patienten als relevant eingestuft.

Zur Ableitung des Zusatznutzen für die nachfolgenden Endpunkte zum Ansprechen wurden jeweils die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Komplette Remission (CR)*

Für den Endpunkt CR zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie AGILE für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem Ansprechen von 47,2 % vs. 14,9 % und einer Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,03 [1,67; 5,50]; p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation.

Die Verbesserung der CR durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh)

Für den Endpunkt CR+CRh zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie AGILE für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem Ansprechen von 52,8 % vs. 17,6 % und einer knappen Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 2,86 [1,68; 4,89]; p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation.

Die Verbesserung der CR+CRh durch Ivosidenib + Azacitidin stellt eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Objektive Ansprechrates (ORR)

Für den Endpunkt ORR zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie AGILE für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem Ansprechen von 62,5 % vs. 18,9 % und einer mehr als Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,15 [1,91; 5,19]; p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation.

Die Verbesserung der ORR durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp] (CR+CRi inkl. CRp)

Für den Endpunkt CR+CRi inkl. CRp zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie AGILE für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil mit einem Ansprechen von 54,2 % vs. 16,2 % und einer mehr als Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,19 [1,83; 5,55], p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Verbesserung der CR+CRi inkl. CRp durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Die Dauer des Ansprechens (DOR) wurde in der Studie AGILE für die Patienten, die eine CR, CRi (inkl. CRp), partielle Remission (PR) oder morphologisch leukämiefreien Zustand (MLFS) erreicht haben, betrachtet. Dies betraf in der Gesamtpopulation 45 Patienten (62,5 %) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 14 Patienten (18,9 %) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 22,1 Monate (95 %-KI [13,0; NE]) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 9,2 Monate (95 %-KI [6,6; 14,1]) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen bestätigten Rückfall, ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 70 % (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0216) und eine signifikant längere Ansprechdauer. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation.

Die Verbesserung der DOR durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß dar.

Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen

Transfusionen stellen die klinische Standardpraxis zur Vorbeugung oder Behandlung von Komplikationen im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen oder Therapien wie z. B. bei Anämien oder Blutungen dar. Für Patienten können Transfusionen jedoch eine zusätzliche zeitliche, aber auch psychische Belastung sein. Transfusionen finden in der Regel im Klinikbereich statt, was häufig mit einer weiteren Anreise verbunden ist. Darüber hinaus sind die nötigen Voruntersuchungen (Diagnostik), Beschaffung des geeigneten Spender-Blutes, die Prozedur der Transfusion selbst, als auch die anschließende Überwachung auf unerwünschte Reaktionen sehr zeitintensiv. Dies kann zu einer starken Einschränkung des alltäglichen Lebens und somit der Lebensqualität führen. Zudem sind Transfusionen mit erheblichen Risiken verbunden, wie z. B. einem Überschuss an Eisen, was eine Organschädigung zur Folge haben kann, unerwünschten Immunreaktionen, pulmonalen oder kardialen Risiken und im Kontext der AML besonders kritisch: Infektionen. Neben den Risiken wurde darüber hinaus ein Zusammenhang von einer höheren Anzahl von Transfusionen und niedrigeren CR-Raten bei AML-Patienten beobachtet.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen die Ergebnisse des Datenschnitts der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 herangezogen. Insgesamt erreichten 46,6 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 21,3 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung um 126 % für die Chance auf das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,24; 4,14], p-Wert: 0,0066). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch sowohl die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Robustheit und Validität der Studie als auch der generierten Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

In Anbetracht der äußerst aggressiv verlaufenden Erkrankung und einem hohen Anteil transfusionsabhängiger Patienten (mehr als 50 % aller Patienten in der Studie AGILE), stellt die gezeigte Verbesserung in der Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große und patientenrelevante Verbesserung von erheblichem Ausmaß dar.

Patientenberichtete Endpunkte

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität wurde der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten, sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus.

Der European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Dabei beschreibt die European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) den Gesundheitszustand, die Nutzwertskala dient zur Erfassung der Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier wird die EQ-5D VAS zur Bestimmung des Gesundheitszustands herangezogen. Die Skala der EQ-5D VAS reicht von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Zustand). Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands wird dabei durch den Patienten selbst anhand der EQ-5D VAS vorgenommen.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar. Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität, des Gesundheitszustands und der Symptomatik der Patienten sind der EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS daher als patientenrelevante Endpunkte anzusehen. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei $\geq 70\%$. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Die vorliegende Erkrankung verläuft sehr aggressiv, wodurch der schnelle Abfall der Rücklaufquoten vor allem im Kontrollarm zu erklären ist. Durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin, welche bei einem erheblichen Teil der Patienten zu einer Stabilisierung der Erkrankung führt, sind die Patienten daher im Vergleich zum Azacitidin-Arm länger in der Lage die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätseindpunkten und dem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt der gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zu bewerten.

Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war in der Gesamtpopulation für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö sowie finanzielle Belastung) vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bei der Skala Verstopfung um mindestens 10 Punkte um 48 % (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,81], p-Wert: 0,0036). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation.

In der Studienpublikation wurde gezeigt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue zeigte sich im gemischten Modell für wiederholte Messungen- (MMRM-Analyse) eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen.

Die Verbesserung der der Krankheitssymptomatik gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 – Verstopfung durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche, und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt EQ-5D VAS die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko eine Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mit der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte um 40 % (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,38; 0,97], p-Wert: 0,0354). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation.

Die Verbesserung des Gesundheitszustands gemessen mit EQ-5D VAS durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte, moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß dar. Da es sich bei der AML um eine sehr aggressive Erkrankung handelt, ist eine Verlangsamung der Verschlechterung des patientenbewerteten Gesundheitszustands von großer Bedeutung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Weder für die Funktionsskalen des EORTC CLQ-C30 (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) noch die Skala zum globalen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zeigen sich statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studienpublikation wurde dargelegt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Für die Skala Globaler Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Kombinationstherapie mit Ivosidenib + Azacitidin kein Nachteil in einer der Skalen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der Studie AGILE wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses post hoc analysiert. Die Betrachtung des Zusatznutzen oder geringeren Nutzens der Therapie beruht auf Auswertungen, bei denen auch Ereignisse eingeschlossen sind, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein könnten. Die Sicherheitsendpunkte gelten daher – analog zum Vorgehen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – als Mischung aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen. Darüber hinaus wurde, wie in Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2, beschrieben, eine Progressionsbereinigung vorgenommen.

Die Analysen zu den folgenden vier Endpunkten zur Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse zeigten für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtungen vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE) / UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen*

Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin: HR [95%-KI]: 0,92 [0,62; 1,37], p-Wert: 0,6786. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass durch die Erfassung jeglicher UE in diesem Endpunkt sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante UE enthalten sind.

Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) / SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin: HR [95%-KI]: 0,72 [0,48; 1,06], p-Wert: 0,0954.

Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Schweregrad ≥ 3) / schweren UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin: HR [95%-KI]: 0,81 [0,56; 1,17], p-Wert: 0,2562.

Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt / UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin: HR [95%-KI]: 0,90 [0,48; 1,67], p-Wert: 0,7311.

Die Ergebnisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind für die jeweiligen Endpunkte identisch. Auch die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren jeweils konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird

Somit ergibt sich für die oben genannten Endpunkte für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich auch kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin zeigt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Wie in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.8, dargestellt, zeigten sich für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Differenzierungssyndrom, Leukozytose, QT-Verlängerung, Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert und Synkope) und weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Blutungen zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zum Auftreten eines weiteren unerwünschten Ereignisses von Interesse: Infektionen zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie AGILE zum Datenschnitt der Langzeitnachsbeobachtung vom 30.06.2022 eine statistisch signifikante Reduzierung um 52 % (HR

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[95 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,82], p-Wert: 0,0058) durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der Behandlung mit Placebo + Azacitidin. In den Kategorien SUE und schwere UE ergaben sich weder für UE von besonderem Interesse noch für weitere UE von Interesse statistisch signifikante Unterschiede. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation.

Die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin zeigt damit im Vergleich zu Azacitidin ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So war das Risiko für das Auftreten einer Infektion im Ivosidenib + Azacitidin um mehr als 50 % reduziert. Das reduzierte Risiko von Infektionen ist hierbei von besonderer Relevanz, da es potenziell zu weniger stationär zu behandelnden, lebensbedrohlichen Komplikationen führt.

Die Verringerung des weiteren UE von besonderem Interesse: Infektionen durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß dar.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden nur schwerwiegende oder schwere UE nach SOC und PT herangezogen.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 unter Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 46 % (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,87], p-Wert: 0,0113). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 unter Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 68 % (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,15; 0,68], p-Wert: 0,0020). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation.

Die Reduktion des Risikos für SUE mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie schwere UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine patientenrelevante Verbesserung von geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß dar.

Zusammenfassend zeigt die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE im Ivosidenib + Azacitidin-Arm als auch im Placebo + Azacitidin-Arm ähnlich. UE, die zum Tod führen, wurden in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin halbiert. In der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin berichteten weniger Patienten über SUE als in der Gruppe Placebo + Azacitidin.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 eines weiteren UE von Interesse: Infektionen, sowie eines UE, SUE und tödlichen UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen und somit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung.

Subgruppen

In den Subgruppenanalysen zeigten sich bei keinem Endpunkt Fazit-relevante Effektmodifikationen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassung der Ergebnisse Anwendungsgebiet B (CCA)

Für die Herleitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Phase-3-Studie ClarIDHy herangezogen. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich von Ivosidenib + BSC mit der ausgewählten zVT Placebo + BSC. Die Erläuterung der Ergebnisse auf Endpunktebene beschränkt sich auf die jeweils letzte verfügbare Erhebung. Die Ergebnisse zwischen den Datenschnitten sind in der Tendenz konsistent, was auf deren Robustheit hinweist. Wie in Modul 4B, Tabelle 4-E beschrieben, stellt der Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Endpunkte zum Therapieansprechen den finalen Erhebungszeitpunkt dar. Für das Gesamtüberleben, die patientenberichtete Endpunkte und die Verträglichkeit ist der 21.06.2021 die letzte verfügbare Erhebung.

In Ermangelung einer evidenzbasierten Standardtherapie im Anwendungsgebiet, auf Grundlage der positiven Ergebnisse einer vorangegangenen klinischen Studie zu Ivosidenib sowie auf Empfehlung von Patientenvertretern hin, wurde in der Phase-3-Studie ClarIDHy ein patientenzentriertes Studiendesign gewählt. Dieses ermöglichte es, dass Patienten aus dem Placebo + BSC-Arm bei einem Progress zu einer Behandlung mit Ivosidenib wechselten. Von den 61 Probanden, die auf Placebo randomisiert worden waren, machten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2020 bzw. 21.06.2021 43 Patienten (70,5 %) Gebrauch. Um den daraus entstandenen Effekt des Behandlungswechsels auf das Gesamtüberleben zu adjustieren, wurde das präspezifizierte Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell angewandt (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.4). Aufgrund des hohen Anteiles der Patienten mit Behandlungswechsel ist die adjustierte Analyse von Relevanz.

Tabelle 1-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Endpunktebene (ITT-Population)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	<u>Datenschnitt vom 31.05.2020</u> Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 7,5 Monate HR: 0,79 [0,56; 1,12] p=0,1858 <u>Datenschnitt vom 21.06.2021</u> Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 7,5 Monate HR: 0,82 [0,58; 1,14] p=0,2367	Mortalität Ausmaß: Zusatznutzen nicht belegt
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)	<u>Datenschnitt vom 31.05.2020</u> Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 5,1 Monate HR: 0,49 [0,34; 0,70] p<0,0001 <u>Datenschnitt vom 21.06.2021</u> Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 5,1 Monate HR: 0,52 [0,36; 0,74] p=0,0002	Mortalität Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität/Mortalität		
Progressionsfreies Überleben	<u>Datenschnitt vom 31.01.2019</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 2,7 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,37 [0,25; 0,54] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Morbidität		
Tumoransprechen: Krankheitskontrollrate	<u>Datenschnitt vom 31.01.2019</u> 53,2 % vs. 27,9 % RR: 1,92 [1,25; 2,95] p=0,0009	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (UE) [entspricht: UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<u>Datenschnitt vom 31.01.2019</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,16 [0,83; 1,61] p=0,3448 <u>Datenschnitt vom 31.05.2020</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,09 [0,79; 1,50] p=0,5806 <u>Datenschnitt vom 21.06.2021</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,09 [0,79; 1,50] p=0,5806	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) [entspricht: SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<u>Datenschnitt vom 31.01.2019</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,08 [0,57; 2,07] p=0,8121 <u>Datenschnitt vom 31.05.2020</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,00 [0,54; 1,88] p=0,9918 <u>Datenschnitt vom 21.06.2021</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,00 [0,54; 1,88] p=0,9918	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) [entspricht: schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<u>Datenschnitt vom 31.01.2019</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,7 vs. 6,5 HR: 1,05 [0,63; 1,75] p=0,8530 <u>Datenschnitt vom 31.05.2020</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,4 vs. 6,5 HR: 1,01 [0,61; 1,67] p=0,9688 <u>Datenschnitt vom 21.06.2021</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,4 vs. 6,5 HR: 1,01 [0,61; 1,67] p=0,0041	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die zum Therapieabbruch führen [entspricht: UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<u>Datenschnitt vom 31.01.2019</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,15; 1,55] p=0,2079 <u>Datenschnitt vom 31.05.2020</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,14; 1,53] p=0,1982 <u>Datenschnitt vom 21.06.2021</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,14; 1,53] p=0,1982	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum ersten UE mit PT Hyperkalzämie	<u>Datenschnitt vom 31.01.2019</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,21 [0,05; 0,85] p=0,0159 <u>Datenschnitt vom 31.05.2020</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,17 [0,04; 0,67] p=0,0041 <u>Datenschnitt vom 21.06.2021</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,17 [0,04; 0,67] p=0,0041	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten UE mit PT Dyspnoe	<u>Datenschnitt vom 31.01.2019</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,32 [0,12; 0,81] p=0,0118 <u>Datenschnitt vom 31.05.2020</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,28 [0,11; 0,70] p=0,0038 <u>Datenschnitt vom 21.06.2021</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,28 [0,11; 0,70] p=0,0038	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best supportive care); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht schätzbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred term); RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC mit einem medianen Überleben von 10,3 Monaten im Vergleich zu 7,5 Monaten bei Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,58; 1,14], p-Wert: 0,2367).

Dank des patientenzentrierten Studiendesigns der ClarIDHy, wechselten bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse 70,5 % der Patienten aus dem Placebo + BSC-Arm zu einer Ivosidenib-Behandlung. Um den Effekt des Behandlungswechsels auf das Gesamtüberleben zu adjustieren, wurde das präspezifizierte RPSFT-Modell angewandt (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.4). Aufgrund des hohen Anteiles der Patienten mit Behandlungswechsel ist die adjustierte Analyse relevant und wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für den Datenschnitt vom 21.06.2021 ergab sich nach Anwendung des RPSFT-Modells unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC ein statistisch signifikantes medianes Gesamtüberleben von 10,3 vs. 5,1 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,36; 0,74], p-Wert: 0,0002). Dies stellt eine bislang nicht erreichte Verdopplung des medianen Überlebens in der Zielpopulation dar.

Das durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC verbesserte Überleben spiegelt sich auch in der maximalen Behandlungsdauer der Patienten, die auf Ivosidenib randomisiert wurden wider. Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses vom 21.06.2021 betrug diese 45,1 Monate, was einem Anstieg von 10,7 Monaten gegenüber der maximalen Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2020 entspricht (siehe Modul 4B, Abbildung 113). Die maximale Behandlungsdauer unter Placebo + BSC vor dem Behandlungswechsel betrug 6,9 Monate, gleichbleibend zwischen den Datenschnitten vom 31.05.2020 und 21.06.2021 (siehe Modul 4B, Abbildung 114).

In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums, der äußerst schlechten Prognose der Patienten in dieser Indikation und des Mangels an Therapiealternativen, stellt die gezeigte Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Progression des Tumors hat in den allermeisten Fällen eine Verschlechterung der Prognose und somit eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind alle zugelassenen und evidenzbasierten Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft, weshalb ein weiterer Progress der Erkrankung ein patientenrelevantes Ereignis bedeutet. Das Herausögern des Beginns einer Folgetherapie und der Verschlechterung der Symptomatik wird auch vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) als Nutzen für den Patienten beschrieben. Auch deshalb wird

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PFS neben dem Gesamtüberleben und dem krankheitsfreien Überleben von der EMA als primärer Endpunkt akzeptiert.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt progressionsfreies Überleben die Ergebnisse der primären Analyse (31.01.2019) herangezogen, welche die finale Analyse für diesen Endpunkt darstellt. Das patientenzentrierte Design der Phase-3-Studie ClarIDHy ermöglichte es Patienten im Placebo + BSC-Arm nach Progress in den Behandlungsarm mit Ivosidenib + BSC zu wechseln. Das Progressionsfreie Überleben ist daher nicht durch den Behandlungswechsel beeinflusst. Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zeigte gegenüber Placebo + BSC zum Datenschnitt 31.01.2019 eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progress oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 63 % (HR [95 %-KI] 0,37 [0,25; 0,54], p-Wert: <0,0001). Darüber hinaus hatten im Ivosidenib + BSC-Arm bis zum Monat 6 32 % und bis zum Monat 12 22 % der Patienten kein Ereignis (Progress oder Tod). Kein Patient im Placebo + BSC-Arm war in Monat 6 noch progressionsfrei.

In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums und des Mangels an Therapiealternativen, stellt die gezeigte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC eine bisher nicht erreichte und deutliche patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Tumoransprechen: Krankheitskontrollrate

Für die Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Cholangiokarzinom hat die Therapie einen palliativen Anspruch, der primär eine Linderung der Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit bei Erhalt der Lebensqualität zum Ziel hat. Das Anwendungsgebiet von Ivosidenib umfasst Patienten, bei denen die Erstlinientherapie versagt hat und keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zugelassen sind, weshalb vor allem in dieser Therapiesituation eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für die Patienten und Behandler ist. Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate konnte zudem ein Zusammenhang mit der Lebensqualität gezeigt werden. Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders relevant, da es sich beim CCA um einen aggressiven Tumor und eine schnell fortschreitende Erkrankung handelt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Krankheitskontrollrate die Ergebnisse der primären Analyse (31.01.2019) herangezogen, welche die finale Analyse für diesen Endpunkt darstellt. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC mit einem Anteil von 53,2 % im Vergleich zu 27,9 % bei Placebo + BSC mit einer deutlichen Verbesserung der Krankheitskontrollrate (RR [95 %-KI]: 1,92 [1,25; 2,95], p-Wert: 0,0009). Für Patienten mit IDH1-mutiertem CCA im fortgeschrittenen Stadium, deren Erkrankung stark progredient ist, bedeutet dies einen bislang nicht erreichten und wichtigen therapeutischen Erfolg.

Die verbesserte Krankheitskontrollrate durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC stellt im Anwendungsgebiet eine bisher nicht erreichte und deutliche patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Patientenberichtete Endpunkte

Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand oder der Lebensqualität ist in der vorliegenden Therapiesituation (palliative Zweitlinie mit sehr ungünstiger Prognose) schwierig, insbesondere im Hinblick des Erreichens hoher Rücklaufquoten. Nichtsdestotrotz wurden in der Studie ClarIDHy patientenberichtete Endpunkte im Studiendesign berücksichtigt und erhoben.

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität wurden der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) sowie das krankheitsspezifische Modul Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module (EORTC QLQ-BIL21) herangezogen. Die Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes wurde anhand der Visuellen Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D VAS) durchgeführt.

In der Studienpublikation wird dargelegt, dass bei Patienten im Ivosidenib + BSC-Arm der Gesundheitszustand und die Lebensqualität deutlich besser erhalten blieb als im Placebo + BSC-Arm (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-BIL21). In der genannten Analyse zeigte sich zu Zyklus 2, Tag 1 eine statistisch signifikante Verbesserung für die EORTC QLQ-C30 Skalen Schmerz, Dyspnoe, physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion und für die EORTC QLQ-BIL21 Skalen Angst und Müdigkeit. Zu Zyklus 3 Tag 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die EORTC QLQ-C30 Skalen physische Funktion und emotionale Funktion. Insgesamt unterstreichen alle Skalen konsistent den Erhalt des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität und die gute Verträglichkeit der Therapie mit Ivosidenib.

Für die patientenberichteten Endpunkte gemessen mit EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 ergibt sich insgesamt für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der Studie ClarIDHy wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses post hoc analysiert. Die Betrachtung des Zusatznutzen oder geringeren Nutzens der Therapie beruht auf Auswertungen, bei denen auch Ereignisse eingeschlossen sind, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein können. Die Sicherheitsendpunkte gelten daher – analog zum Vorgehen des IQWiG – als Mischung aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen. Darüber hinaus wurde, wie in Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.2, beschrieben, eine Progressionsbereinigung vorgenommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Zeit bis zum ersten UE / UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen*

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE zeigte für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95%-KI]: 1,09 [0,79; 1,50], p-Wert: 0,5806). Die Ergebnisse für UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass durch die Erfassung jeglicher UE in diesem Endpunkt sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante UE enthalten sind.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Zeit bis zum ersten SUE / SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE zeigte für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95%-KI]: 1,00 [0,54; 1,88], p-Wert: 0,9918). Die Ergebnisse für SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) / schweren unerwünschten Ereignis ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE zeigte für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95%-KI]: 1,01 [0,61; 1,67], p-Wert: 0,9688). Die Ergebnisse für schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt / UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, zeigte für die finale Analyse (21.06.2021) zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch eine numerische Reduktion um 53 % (HR [95%-KI]: 0,47 [0,14; 1,53], p-Wert: 0,1982) bei den Patienten im Ivosidenib + BSC Arm. Die Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die sehr geringe Rate an Therapieabbrüchen bestätigt zudem die gute Verträglichkeit von Ivosidenib + BSC.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Wie in Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.3.1.7, aufgeführt wurde, zeigten sich für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zu allen Datenschnitten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE mit PT Hyperkalzämie die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,67], p-Wert: 0,0041). Dieser Effekt ist deshalb von besonderer Relevanz, da Patienten mit einem IDH1-mutierten CCA häufiger von Hyperkalzämien betroffen sind als Patienten mit einem IDH1-Wildtyp CCA. Der festgestellte Effekt deutet darauf hin, dass Ivosidenib hier protektiv wirken könnte.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE mit PT Dyspnoe die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,11; 0,70], p-Wert: 0,0038). Dyspnoe ist ein unmittelbar spürbares und beeinträchtigendes Symptom für Patienten und somit ist dieser Effekt als unmittelbar patientenrelevant zu werten.

Die Reduktion des Risikos für die beiden genannten UE mit PT Hyperkalzämie und Dyspnoe durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC stellt eine patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Subgruppen

In den Subgruppenanalysen zeigten sich bei keinem Endpunkt Fazit-relevante Effektmodifikationen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Ja, erheblich
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Ja, beträchtlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A (AML)

Durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin wird die mediane Überlebenszeit der Patienten um 21,4 Monate gegenüber der zVT Azacitidin verlängert, dies entspricht einer Verdreifachung des medianen Überlebens (Ivosidenib + Azacitidin: 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten bei Placebo + Azacitidin). Darüber hinaus zeigt sich eine Stabilisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei knapp über 35 % nach 4 Jahren Beobachtung für einen erheblichen Teil der Patienten unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm und damit zu einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten und patientenrelevanten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, stellt Ivosidenib + Azacitidin zurzeit die einzige für die Mutation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

spezifische Behandlungsoption dar. Keine der bisher verfügbaren Therapiealternativen zeigt eine mit Ivosidenib + Azacitidin vergleichbare Verbesserung der medianen Überlebenszeit.

Die Verbesserung des Überlebens wird auch durch eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (EFS) und des Tumoransprechens (CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp, DOR) durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin gestützt. Für Patienten hat ein Versagen der Therapie oder ein Rückfall eine deutlich verschlechterte Prognose zur Folge und ist damit von hoher Patientenrelevanz. Ziel der Therapie ist ein Erreichen einer CR und der damit verbundenen Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität für die Patienten. Das Erreichen einer CR ist auch mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes verbunden, da die krankheitsbezogenen Symptome sich verringern oder verschwinden. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 67 % und zu einer Verdreifachung der Ansprechraten.

Zusätzlich unterstreicht die bisher nicht erreichte, große Verbesserung beim Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen den Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin. So führt die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Chance auf Transfusionsfreiheit um 126 %. Dies reduziert die Belastung der Patienten durch Reduktion von Klinikaufhalten und mit Transfusionen verbundene Komplikationen erheblich.

Auch die patientenberichteten Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) unterstreichen die Bedeutung der Verbesserungen durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö sowie finanzielle Belastung) mindestens vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm und mit einer Verbesserung um 48 % für Verstopfung statistisch signifikant, was eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung darstellt. In der Studienpublikation wurde gezeigt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue und den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen. Darüber hinaus wurde mit einer Verringerung des Risikos um 40 % für eine Verschlechterung der EQ-5D VAS für den Gesundheitszustand eine bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung erzielt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Bezug auf die Verträglichkeit zeigt die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE im Ivosidenib + Azacitidin-Arm als auch im Placebo + Azacitidin-Arm ähnlich. UE, die zum Tod führen, wurden in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin halbiert. In der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin berichteten weniger Patienten über SUE als in der Gruppe Placebo + Azacitidin.

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 eines weiteren UE von Interesse: Infektionen, sowie eines UE, SUE und tödlichen UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen. Dies stellt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung dar.

Den erheblichen Nutzenaspekten stehen keine relevanten Schadensaspekte entgegen. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie des Behandlungsziels in der vorliegenden Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin in der vorliegenden Indikation ein **erheblicher** Zusatznutzen.

Anwendungsgebiet B (CCA)

In Ermangelung einer evidenzbasierten Standardtherapie im Anwendungsgebiet, auf Grundlage der positiven Ergebnisse einer vorangegangenen klinischen Studie zu Ivosidenib sowie auf Empfehlung von Patientenvertretern hin, wurde in der Phase-3-Studie ClarIDHy ein patientenzentriertes Studiendesign gewählt. Dieses ermöglichte es, dass Patienten aus dem Placebo + BSC-Arm bei einem Progress zu einer Behandlung mit Ivosidenib wechselten. Um den Effekt des Behandlungswechsels auf das Gesamtüberleben zu adjustieren, wurde das präspezifizierte RPSFT-Modell angewandt (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.4). Aufgrund des hohen Anteiles der Patienten mit Behandlungswechsel ist die adjustierte Analyse relevant und wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC führt gegenüber der zVT Placebo + BSC nach Adjustierung für den Behandlungswechsel mit dem RPSFT-Modell zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verdopplung (Ivosidenib + BSC: 10,3 Monaten im Vergleich zu 5,1 Monaten bei Placebo + BSC) der (adjustierten) medianen Überlebenszeit. Für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, stellt dies eine bisher nicht erreichte deutliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Ivosidenib ist zurzeit die einzige für diese Mutation spezifische Behandlungsoption.

Die Verbesserung des Überlebens wird auch durch eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Krankheitskontrollrate durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC gestützt. So führt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progress oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 63 % und deutlichen Erhöhung der Krankheitskontrollrate. Für Patienten hat ein Progress eine verschlechterte Prognose zur Folge und ist damit von hoher Relevanz für die Patienten. Ziel der Therapie ist eine Stabilisierung der Erkrankung und der damit verbundenen Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität für die Patienten.

In keinem der patientenberichteten Endpunkte zeigt sich eine Verschlechterung durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In Bezug auf die Verträglichkeit zeigt die zielgerichtete anti-Tumor Therapie Ivosidenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE im Ivosidenib + BSC-Arm numerisch geringer als im Vergleichsarm Placebo + BSC. Die Raten an UE, SUE und schweren UE waren in der Gruppe Ivosidenib + BSC ähnlich wie in der Gruppe Placebo + BSC.

Das Risiko für das Auftreten einer Hyperkalzämie war unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich und klinisch relevant reduziert. Dieser Effekt ist deshalb von besonderer Relevanz, da bei IDH1-mutiertem CCA gehäuft Hyperkalzämien auftreten können. Auch das Risiko für das Auftreten einer Dyspnoe war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich und klinisch relevant reduziert. Da eine Dyspnoe mit spürbaren und starken Symptomen verbunden ist, stellt dies eindeutig eine Patientenrelevanz dar. Daraus ergibt sich eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung für die Patienten.

Den beträchtlichen Nutzenaspekten stehen keine relevanten Schadensaspekte entgegen. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie des Behandlungsziels in der vorliegenden Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC in der vorliegenden Indikation ein **beträchtlicher** Zusatznutzen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A (AML)

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind.

Leukämien sind maligne Erkrankungen des blutbildenden Systems, die nach der Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufes (akut oder chronisch) und nach dem betroffenen Vorläuferzelltyp (myeloisch oder lymphatisch) eingeteilt werden. Mit einer Inzidenz von ca. 3.000 Personen ist die AML die häufigste Leukämieform bei Erwachsenen in Deutschland. Etwa 6 – 16 % der AML-Patienten weisen eine IDH1-R132-Mutation auf. Das relative 5-Jahres-Überleben bei AML-Patienten zwischen 15 und 34 Jahren beträgt 60,2 %, bei Patienten zwischen 35 und 54 Jahren 52,7 %, bei Patienten zwischen 55 und 64 Jahren 34,3 %, bei Patienten zwischen 65 und 74 Jahren 15,8 % und bei allen über 75 Jahren nur noch 4,6 %.

Die Zielpopulation besteht aus AML-Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für potenziell kurative Therapieoptionen wie eine Standard-Induktionschemotherapie und eine anschließende allogene Stammzelltransplantation in Frage kommen, sondern für die eine palliativ ausgerichtete Therapie in Frage kommt (nicht-intensive Behandlung).

Nicht intensiv-behandelbare Patienten haben häufig eine schlechte Prognose mit geringer Überlebenszeit und es besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an weiteren Therapieoptionen, die eine Lebenszeitverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität ermöglichen.

Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen wie Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA, bevorzugt Azacitidin), Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC), eine HMA-Monotherapie (Azacitidin oder Decitabin) und LDAC erreichen dieses Therapieziel nur sehr begrenzt. Keine dieser Therapieoptionen stellt eine zielgerichtete Therapie speziell für Patienten mit IDH1-R132-Mutationen dar. In der AGILE-Studie konnte bei der Zielpopulation eine bisher unerreichte Verlängerung des

Überlebens bei guter Verträglichkeit erreicht werden und stellt somit eine dringend benötigte Therapieoption für diese Patienten dar.

Anwendungsgebiet B (CCA)

Ivosidenib (Tibsovo®) ist zugelassen als Monotherapie für erwachsene Patienten mit IDH1-R132 mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

Unter dem Begriff Cholangiokarzinom (CCA, Gallengangskarzinom) versteht man im Allgemeinen Krebserkrankungen der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Nach derzeitigem Kenntnisstand über genomische und epigenetische Veränderungen handelt es sich bei CCA um eine sehr heterogene Tumorentität. CCA ist geprägt von einer hohen Sterblichkeit und die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt beim intrahepatischen CCA (C22.1) unabhängig vom Geschlecht bei 12,6 % und beim extrahepatischen CCA (C24) bei 21,4 %. Aufgrund der meist unspezifischen und oftmals spät einsetzenden Symptomatik kommt es häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu einer Diagnosestellung. Dies hat zur Folge, dass die Krankheit bei den betroffenen Patienten oft innerhalb kurzer Zeit zum Tode führt.

In einer aktuellen Publikation aus dem Jahr 2022 wurden die Datensätze eines großen und damit für die Indikation repräsentativen Patientenkollektivs von insgesamt mehr als 6.000 Patienten mit einem intrahepatischen Cholangiokarzinom (iCCA) ausgewertet. Dabei konnte gezeigt werden, dass 14,3 % der Patienten mit iCCA eine IDH1-R132-Mutation aufweisen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, dem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-R132-Mutation, das nach mindestens einer systemischen Therapielinie progredient ist, gibt es keine Heilungschancen und die Therapie ist palliativ. Bislang gibt es keine Therapie, die nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-R132-Mutation zugelassen ist. Die schnelle Aufnahme in den Leitlinien unterstreicht die Wichtigkeit von Ivosidenib.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A (AML)

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin ist zugelassen für erwachsene Patienten mit IDH1-R132-mutierter, neu diagnostizierter AML, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. Bislang gibt es keine spezifische Therapieoption, die für Patienten mit einer IDH1-Mutation zugelassen ist. Die schnelle Aufnahme und Empfehlung von Ivosidenib in wichtigen Leitlinien wie der ELN-Leitlinie oder National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie zeigt den hohen Stellenwert dieser Therapieoption für die Zielpopulation. Bei unfitten Patienten ist das therapeutische Ziel eine Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität und guter Verträglichkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als Therapieoptionen stehen für die Zielpopulation (unabhängig vom Vorliegen einer IDH1-Mutation) eine HMA-Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin, Venetoclax in Kombination mit HMA (bevorzugt Azacitidin) und Glasdegib in Kombination mit LDAC zur Verfügung.

In der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) AGILE, die bei Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind, durchgeführt wurde, zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine sehr gute und nachhaltige Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts konnte das mediane Gesamtüberleben in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe im Vergleich zur Placebo + Azacitidin-Gruppe auf 24,0 gegenüber 7,9 Monaten (HR 0,44 [95 % KI 0,27; 0,73]) verlängert werden. Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung zeigte sich ein noch deutlicher Behandlungsvorteil: Das mediane OS betrug im Ivosidenib + Azacitidin-Arm 29,3 Monate im Vergleich zu 7,9 Monate im Placebo + Azacitidin-Arm und ist damit mehr als Verdreifacht (HR 0,42 [95 % KI 0,27; 0,65]). Darüber hinaus zeigt sich eine Stabilisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei knapp über 35 % nach 4 Jahren Beobachtung für einen erheblichen Teil der Patienten unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm. Dies stellt eine bisher nicht erreichte nachhaltige und große Verbesserung im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard dar. Ivosidenib + Azacitidin bietet eine dringend benötigte zielgerichtete Therapieoption, die das Leben der AML-Patienten mit IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, bei guter Verträglichkeit signifikant verlängert. Diese relevante therapeutische Verbesserung im Vergleich zu den verfügbaren Therapieoptionen dieser Indikation wurde von der EMA bei der Bestätigung der Orphan-Designation von Ivosidenib bestätigt.

Anwendungsgebiet B (CCA)

Bei der Bestätigung der Orphan-Designation zum Zulassungszeitpunkt führt die EMA aus, dass es für erwachsene Patienten mit IDH1-R132 mutiertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, keine zufriedenstellende Therapie gibt. Der therapeutische Bedarf an eine wirksame und zielgerichtete Therapie ist damit sehr groß. Für die Patienten bestehen keine Heilungschancen und das therapeutische Ziel ist eine Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität und guter Verträglichkeit.

Aufgrund der wenigen verfügbaren Therapieoptionen wird das FOLFOX-Regime als Zweitlinientherapieoption trotz fehlender Zulassung und beschränkter Evidenz in den Leitlinien genannt. Für Patienten, die eine therapeutisch relevante genetische Veränderung des CCA aufweisen, wird eine zielgerichtete Zweitlinientherapie explizit einer molekular ungerichteten Behandlung vorgezogen.

Die Leitlinien-Empfehlung zu Ivosidenib basiert auf der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie ClarIDHy. Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zeigte gegenüber Placebo + BSC zum Datenschnitt 31.01.2019 eine statistisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikante Reduktion des Risikos für Progress oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 63 % (HR [95 %-KI] 0,37 [0,25; 0,54], p-Wert: <0,0001).

Für den Datenschnitt vom 31.05.2020 wurde ein medianes OS von 10,3 Monaten [95 % KI 7,8; 12,4] für die Ivosidenib-Gruppe gegenüber 7,5 Monaten [95 % KI 4,8; 11,1] für die Placebo-Gruppe (HR 0,79 [95 % KI 0,56; 1,12], p-Wert: 0,09) beobachtet. Das patientenzentrierte Studiendesign der Studie ClarIDHy erlaubte es Patienten aus der Placebo-Gruppe nach bestätigtem Progress zu einer Ivosidenib-Behandlung zu wechseln. Von den 61 Probanden, die auf Placebo randomisiert worden waren, machten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2020 bzw. 21.06.2021 43 Patienten (70,5 %) davon Gebrauch. Um den daraus entstandenen Effekt des Behandlungswechsels auf das Gesamtüberleben zu adjustieren, wurde das präspezifizierte Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell angewandt (eine ausführliche Erklärung der statistischen Methodik ist im Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.4 gegeben). Nach Anwendung des RPSFT-Modells ergab zum Datenschnitt vom 31.05.2020 das mediane OS für die Patienten in der Placebo-Gruppe 5,1 Monate [95 % KI 3,8; 7,6], mit einer HR von 0,49 [95 % KI 0,34; 0,70] und p-Wert: <0,001.

Ivosidenib verdoppelt damit signifikant die mediane Überlebensdauer der CCA-Patienten mit IDH1-R132-Mutation bei gutem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Des Weiteren liegen mit der ClarIDHy-Studie erstmals Ergebnisse einer Phase-3-Studie speziell für IDH1-R132-mutierte CCA-Patienten vor und diese zeigen eine bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens in dieser Indikation. Ivosidenib deckt damit den bisher fehlenden therapeutischen Bedarf für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	43 – 123
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	78 – 155

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	Gesamte Population A	Erheblich	43 – 123
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Gesamte Population B	Beträchtlich	78 – 155

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin*: 1. Jahr: 266.384,16 Folgejahre: 266.306,25
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Ivosidenib: 1. Jahr 201.970,60 Folgejahre: 201.892,69

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1
 *Wert setzt sich aus den Jahrestherapiekosten von Ivosidenib und Azacitidin zusammen.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	Azacitidin	Gesamte Population A	64.413,56
		Decitabin	Gesamte Population A	84.216,23
		Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin	Gesamte Population A	115.379,55
		Venetoclax in Kombination mit Azacitidin	Gesamte Population A	1. Jahr: 138.277,06 Folgejahre: 138.51,90
		Venetoclax in Kombination mit Decitabin	Gesamte Population A	1. Jahr: 156.079,73 Folgejahre: 158.322,57
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)	Gesamte Population B	45.677,32
		Pemigatinib	Population B (Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)	1. Jahr: 117.740,29 Folgejahre: 117.569,29
		Best Supportive Care	Gesamte Population B	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AML: Akute myeloische Leukämie; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Fibroblast growth factor receptor 2); IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Die Behandlung soll unter Aufsicht von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs haben.

Vor der Einnahme von Tibsovo® muss bei den Patienten eine IDH1-R132-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden.

Im Anwendungsgebiet akute myeloische Leukämie beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Ivosidenib (2 × 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden. Die Behandlung mit Ivosidenib sollte am Tag 1 des ersten Zyklus begonnen werden, in Kombination mit Azacitidin in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche, intravenös oder subkutan, einmal täglich an den Tagen 1-7 eines jeden 28-Tage-Zyklus. Der erste Behandlungszyklus mit Azacitidin sollte mit 100 % der Dosis durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens sechs Zyklen lang behandelt werden. Die Dosierung und die Art der Verabreichung von Azacitidin entnehmen Sie bitte der vollständigen Produktinformation für Azacitidin.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Im Anwendungsgebiet Cholangiokarzinom beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Ivosidenib (2 × 250 mg Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird.

Wenn eine Dosis ausgelassen oder nicht zur üblichen Zeit eingenommen wurde, sollen die Tabletten so bald wie möglich innerhalb von 12 Stunden nach der verpassten Dosis eingenommen werden. Zwei Dosen dürfen nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden. Die Tabletten sollen am folgenden Tag wie gewohnt eingenommen werden. Wenn eine Dosis erbrochen wird, sollen keine Tabletten als Ersatz eingenommen werden. Die Tabletten sollen am folgenden Tag wie gewohnt eingenommen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Tibsovo® enthält Empfehlungen für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung sowie individuelle Dosisanpassungen, die je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit nötig werden können. Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung muss mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen. Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung muss mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen. Wenn die Anwendung von moderaten oder starken Cytochrom P450 (CYP)3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf einmal täglich 250 mg (1 × 250 mg Tablette) reduziert werden.

Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten ≥ 65 Jahre oder aufgrund der ethnischen Herkunft des Patienten ist nicht erforderlich.

Wechselwirkungen

Ivosidenib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) wird voraussichtlich die Plasmakonzentration von Ivosidenib verringern und ist während der Behandlung mit Tibsovo® kontraindiziert.

Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Anti-Arrhythmika, Fluorchinolone, 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, Triazol-Antimykotika), kann das Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo® nach Möglichkeit vermieden werden.

Ivosidenib hemmt P-Glykoprotein (P-gp) und hat das Potenzial, P-gp zu induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Wirkstoffen, die überwiegend durch P-gp transportiert werden (z. B. Dabigatran), verändern. Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatran ist kontraindiziert.

Ivosidenib hemmt Organo-Anion-Transporter 3 (OAT3), das organische Anionen-transportierende Polypeptid 1B1 (OATP1B1) und das organische Anionen-transportierende Polypeptid 1B3 (OATP1B3). Daher kann es die systemische Exposition gegenüber OAT3- oder OATP1B1/1B3-Substraten erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von OAT3-Substraten (z. B. Benzylpenicillin, Furosemid) oder sensitiven OATP1B1/1B3-Substraten (z. B. Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin) soll während der Behandlung mit Tibsovo® nach Möglichkeit vermieden werden.

Ivosidenib induziert CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und kann CYP2C19 induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme verringern. Geeignete Alternativen, die keine CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP2C9-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite oder CYP2C19-Substrate sind, sollten während der Behandlung mit Tibsovo® in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern. Daher wird die gleichzeitige Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode, wie eine Barriere-Methode, empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo® einen Schwangerschaftstest durchführen und eine Schwangerschaft während der Therapie vermeiden. Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tibsovo® und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern. Daher wird die gleichzeitige Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode, wie eine Barriere-Methode, empfohlen.

Die Anwendung von Tibsovo® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen. Patientinnen müssen über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden, wenn Tibsovo® während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin (oder die Partnerin eines behandelten männlichen Patienten) während der Behandlung oder im Zeitraum von einem Monat nach der letzten Dosis schwanger wird. Das Stillen soll während der Behandlung mit Tibsovo® und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Bedingungen oder Einschränkungen

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report erstellt; es bestehen damit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Informationen zum Risikomanagementplan

Der Risikomanagementplan (RMP) zu Tibsovo® enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Tibsovo® identifiziert worden sind und führt Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Im RMP werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie
- QT-Verlängerung

Die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinaus erforderlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung werden in Modul 3A und Modul 3B, jeweils Abschnitt 3.4.4, dargestellt.