

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Ivosidenib

Datum der Veröffentlichung: 16. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	10
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität.....	15
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität	22
2.3.4 Sicherheit	23
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	25
2.4 Statistische Methoden.....	26
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	29
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	31
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	31
3.2 Mortalität	36
3.3 Morbidität	38
3.4 Lebensqualität.....	41
3.5 Sicherheit	42
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	52
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ivosidenib.....	52
4.2 Design und Methodik der Studie.....	52
4.3 Mortalität	54
4.4 Morbidität	55
4.5 Lebensqualität.....	55
4.6 Sicherheit	56
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	58
Referenzen	60
Anhang	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie AGILE (AG120-C-009).....	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie AGILE.....	13
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Ivosidenib und Azacitidin	14
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie AGILE.....	15
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie AGILE	25
Tabelle 7: Einschlusskriterien der Studienpopulation und der adaptierten AML-Population ...	26
Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie AGILE.....	29
Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie AGILE	30
Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.06.2022).....	31
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline; Studie AGILE, ITT-Population	32
Tabelle 12: Folgetherapien > 5 %; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.06.2022)	35
Tabelle 13: Gesamtüberleben; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.06.2022)	36
Tabelle 14: Komplette Remission; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021).....	38
Tabelle 15: Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS; Studie AGILE; ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	38
Tabelle 16: Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	39
Tabelle 17: Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	41
Tabelle 18: Zusammenfassung der UE bis zum Datenschnitt am 30.06.2022; Studie AGILE, Sicherheitspopulation vor Cross-over	43
Tabelle 19: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie AGILE, Sicherheitspopulation vor Cross-over (Datenschnitt: 30.06.2022)	44
Tabelle 20: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie AGILE, Sicherheitspopulation vor Cross-over (Datenschnitt: 30.06.2022)	47
Tabelle 21: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie AGILE, Sicherheitspopulation vor Cross-over (Datenschnitt: 30.06.2022).....	49
Tabelle 22: UE von besonderem Interesse und von Interesse; Studie AGILE, Sicherheitspopulation vor Cross-over (Datenschnitt: 30.06.2022).....	50
Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie AGILE	58
Tabelle 24: Ereignisfreies Überleben (primärer Endpunkt); Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	62
Tabelle 25: Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.06.2022).....	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.06.2022).....	37
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021).....	62

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
CR	Komplette Remission
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten
CSR	Klinischer Studienbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MLFS	Morphologisch leukämiefreier Zustand
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen
N	Anzahl
ORR	Objektive Ansprechrate
PR	Partielle Remission
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan

SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	Obere Grenze der Norm
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Ivosidenib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivosidenib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ivosidenib in seiner Sitzung am 10. Oktober 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14.07.2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 16. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Ivosidenib (Tibsovo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [13]:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 500 mg Ivosidenib, die einmal täglich oral eingenommen werden. Die Behandlung mit Ivosidenib sollte an Tag 1 des ersten Zyklus in Kombination mit Azacitidin begonnen werden. Azacitidin soll in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche, intravenös oder subkutan, einmal täglich an den Tagen 1–7 eines jeden 28-Tage-Zyklus genommen werden. Der erste Behandlungszyklus mit Azacitidin sollte mit 100 % der Dosis durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass die Patientinnen und Patienten mindestens 6 Zyklen lang behandelt werden. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung von der Patientin / dem Patienten nicht mehr vertragen wird. [13].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
AGILE (AG120-C-009) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	--

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Ivosidenib herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Ivosidenib [12]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Klinischer Studienbericht (CSR) inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie AG120-C-009 (AGILE) [14,15,17,18]
- Ergänzende Analysen [16]
- Montesinos et al., 2022 [9]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie AG120-C-009 (AGILE). Die Studie wird in Tabelle 2, die Intervention in Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie AGILE (AG120-C-009)

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung erwachsener Personen mit unbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind. • Vergleich der Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin für mind. 6 Zyklen à 4 Wochen. • Die Behandlung erfolgt bis eines der folgenden Kriterien eintritt: Tod, Rezidiv, Progression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Protokollverletzung oder Studienende. <p><u>Studienperioden</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Screening (bis zu 28 Tage vor Randomisierung). 2. Baseline, Einschluss und Randomisierung. Stratifizierte Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ De-novo-Status (De-novo-AML; sekundäre AML). ○ Geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). 3. Behandlung (mind. 6 Zyklen, entsprechend 24 Wochen): Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin <p>Die Rekrutierung wurde aufgrund einer Empfehlung des IDMC frühzeitig beendet (siehe Datenschnitte). Die Studie ist noch nicht abgeschlossen; das Studienende ist aktuell für Juni 2024 geplant.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre mit mind. einem der folgenden Kriterien, die eine Behandlung mit intensiver Chemotherapie ausschließt: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 75 Jahre. ○ ECOG-PS = 2. ○ Schwere Herzerkrankung (z. B. behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz, LVEF ≤ 50 % oder chronisch stabile Angina pectoris). ○ Schwere Lungenerkrankung (z. B. Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 % oder forciertes Ausatemungsvolumen in 1 Sekunde ≤ 65 %). ○ Kreatinin-Clearance < 45 ml/min. ○ Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN. ○ Jede andere Komorbidität, die das ärztliche Prüfpersonal als inkompatibel mit einer intensiven Chemotherapie sieht, muss vor Teilnahme an der Studie vom Medical Monitor genehmigt werden. • Zuvor unbehandelte AML, definiert nach den WHO-Kriterien. Personen mit alleiniger extramedullärer Erkrankung (d. h. keine nachweisbare AML im Knochenmark und im peripheren Blut) kamen für die Studie nicht in Frage. • IDH1-Mutation, die zu einer R132C-, R132G-, R132H-, R132L- oder R132S-Substitution führte. • ECOG-PS 0–2. • Adäquate Leberfunktion. • Adäquate Nierenfunktion.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eignung für eine intensive Chemotherapie bei AML. • Vorgegangene Behandlung für AML, mit Ausnahme von nicht-onkolytischen Behandlungen (wie Hydroxyharnstoff oder Leukapherese) zur Stabilisierung der Erkrankung. • Vorgegangene Behandlung mit einer hypomethylierenden Substanz zur Behandlung eines myelodysplastischen Syndroms. • Vorgegangene Behandlung für eine vorherige hämatologische Erkrankung, einschl. Prüfpräparaten. Diese Personen dürfen nicht vor einer „Auswaschphase“ von mind. 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats seit der letzten Dosis randomisiert werden. • Vorgegangene Behandlung mit einem IDH1-Inhibitor. • Aktive, nicht kontrollierte, systemische Pilz-, bakterielle- oder Virusinfektion, die trotz geeigneter Antibiotika- und antiviraler Therapie und/oder anderer Behandlung keine Besserung zeigt. • Bösartige Erkrankung (außer myelodysplastisches Syndrom oder eine myeloproliferative Erkrankung) in der Vorgeschichte, außer die Patientin / der Patient ist vor Beginn der Studienteilnahme bereits ≥ 1 Jahr krankheitsfrei. Potentielle Studienteilnehmende, die unter einer der folgenden Erkrankung oder vergleichbaren indolenten Krebserkrankung leiden, dürfen hingegen an der Studie teilnehmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut; ○ Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses; ○ Carcinoma in situ der Brust. • Bedeutsame aktive Herzerkrankung innerhalb der 6 Monate vor Studienbeginn, einschl. Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV (NYHA-Klassifikation), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und/oder Schlaganfall. • Herzfrequenz-korrigiertes QTcF ≥ 470 ms oder jeglicher anderer Faktor, der das Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung oder arhythmischen Ereignissen erhöht. Personen mit verlängertem QTcF-Intervall bei vorliegendem Schenkelblock dürfen an der Studie teilnehmen. • Dysphagie, Kurzdarmsyndrom, Gastroparese oder eine andere Erkrankung, welche die Einnahme oder gastrointestinale Absorption von oral verabreichten Arzneimitteln einschränkt. • Unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg). • Klinische Symptome, die auf aktiven Leukämiebefall des ZNS hinweisen oder eine bekannte ZNS-Leukämie. • Unmittelbare, lebensbedrohliche, schwere Komplikationen im Rahmen der Leukämie, wie unkontrollierte Blutungen, Lungen-entzündung mit Hypoxie oder Sepsis und/oder disseminierte intravaskuläre Gerinnung. • Einnahme von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern. • Bekannte PML.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 295 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 148 Intervention: N = 73 Kontrolle: N = 75

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 199 Studienzentren (davon 89 mit Patienteneinschluss) in Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, USA und Vereinigtes Königreich.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patient/in, erste Visite: 19.03.2018 • Letzte/r Patient/in, letzte Visite: Studie läuft noch, Rekrutierung abgeschlossen. <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Datenschnitt: 18.03.2021 (Entscheidung, die Rekrutierung in die Studie abzubrechen, beruht auf diesem Datenschnitt) • 2. Datenschnitt: 01.10.2021 (Anforderung einer Zulassungsbehörde) • 3. Datenschnitt: 30.06.2022 (Anforderung einer Zulassungsbehörde)
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS).</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS). • Komplette Remission (CR). • CR und CRh. • Objektive Ansprechrates (ORR), definiert als Anteil der Personen mit CR, CRi (einschl. CRp), PR oder morphologisch leukämiefreiem Zustand (MLFS). <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR und CRi (inkl. CRp), (inkl. CR mit unvollständiger Thrombozyten-Regeneration). • Dauer der CR. • Dauer des Ansprechens (DOR) bei Personen mit CR und CRh. • DOR. • Dauer der CR und CRi (inkl. CRp). • Zeit bis zur CR. • Zeit bis zu CR und CRh. • Zeit bis zum ersten Ansprechen. • Zeit bis zu CR und CRi (inkl. CRp). • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Chemie und Gerinnung). • Weitere Untersuchungen (ECOG-PS, EKG, Echokardiogramm). • Einnahme von Begleitmedikation. • Transfusionsfreiheit (Thrombozyten u. Erythrozyten; Anzahl Transfusionen). • Infektionsraten. • Krankenhausaufenthaltsstage und weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten. • Gesundheitszustand, Krankheitssymptomatik und Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-VAS. • CR-Rate mit IDH1 Mutation Clearance. • Medikamentenexposition von Ivosidenib/Placebo + Azacitidin, einschl. Dosisänderungen und Dosisintensitäten.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRh: CR mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; PR: Partielle Remission; QTcF: QT-Intervall nach Friderica; ULN: Obere Grenze der Norm; WHO: World Health Organization; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Protokolländerungen

Es wurden 9 weltweit geltende Änderungen des Originalprotokolls vom 06.01.2017 vorgenommen. Relevante Änderungen, die nach Einschluss der ersten Person in die Studie (19.03.2018) vorgenommen wurden, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie AGILE

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 5, Version 6.0 (09.01.2020) Global	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des primären Endpunkts von „Gesamtüberleben“ in „Ereignisfreies Überleben“. • Ergänzen von „Gesamtüberleben“ zu den wichtigen sekundären Endpunkten. • Fallzahlreduzierung von 392 auf 200 Personen. • Erhöhung der Zahl der Studienzentren und -länder. • Entfernung der Interimsanalyse zur Wirksamkeit. • Aktualisierung der Einschlusskriterien, um die Patientenpopulation, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommt, enger zu definieren; Anpassung der entsprechenden Kriterien für die Leber- und Nierenfunktion. • Ausschluss von Personen mit PML (neues Ausschlusskriterium).
Amendment 7, Version 8.0 (16.12.2020) Global	<ul style="list-style-type: none"> • Erstellung eines Abschnittes zu den vorübergehenden Protokolländerungen während eines COVID-19-Notfalls. • Fortführung des Wirksamkeits-Follow-up für EFS bei Personen, die eine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben und noch kein EFS-Ereignis hatten. • Aufnahme einer Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt, die das Wirksamkeits-Follow-up für EFS nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bei Personen unterstützt, die kein EFS-Ereignis hatten.
Amendment 8, Version 9.0 (01.07.2021) Global	Beschreibung der Versorgung der Patientinnen und Patienten nach der Entblindung der Studie. ¹⁾
Amendment 9, Version 10.0 (29.09.2021) Global	Wechsel des Sponsors der Studie von Agios Pharmaceuticals, Inc. (Agios) zu Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.).

¹⁾ Es gab nach einer Empfehlung des IDMC einen frühzeitigen Rekrutierungsstopp, der mit einer frühzeitigen Entblindung einherging.

Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus Disease 2019; EFS: Ereignisfreies Überleben; IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Ivosidenib und Azacitidin

Intervention	Kontrolle
<p>Ivosidenib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 500 mg pro Tag. • Applikationsform: oral, 2 x 250 mg. • Zyklus: 1 x täglich während des 28-Tage-Zyklus. • Dauer der Intervention: mind. 6 Zyklen. • Dosissteigerung ist unzulässig, Dosisverzögerung und -anpassung bei UE sind zulässig (Reduzierung auf 250 mg und Wiedererhöhung auf 500 mg). • Die Teilnehmenden sollten die Studienbehandlung so lange fortsetzen, bis ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression eintritt sowie Behandlungsversagen, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität (UE), bestätigte Schwangerschaft, Rücktritt der Patientin / des Patienten, Protokollverletzung, Tod oder Ende der Studie. Personen, die ein geringeres Ansprechen als CR zu Woche 24 erreicht haben, können die Behandlung fortsetzen, wenn ein Nutzen der Behandlung nachgewiesen werden kann, definiert als eine der folgenden Eigenschaften: 1) Transfusionsfreiheit während Studienbehandlung; 2) ANC > 500/μl; 3) Thrombozyten > 50.000/μl. <p>+</p> <p>Azacitidin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: 75 mg/m² Körperoberfläche. • Applikationsform: subkutan oder intravenös. • Zyklus: Tage 1–7 (oder 5-2-2-Schema [Tag 1–5 und Tag 8–9]) jedes 28-Tage-Zyklus. • Dosisreduzierung sowie Abbruch der Medikation möglich. 	<p>Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung: - • Applikationsform: oral, 2 Tabletten. • Zyklus: Täglich während des 28-Tage-Zyklus. • Dauer der Intervention: mind. 6 Zyklen. <p>+</p> <p>Azacitidin Analog zu Interventionsarm.</p>
<p>Reihenfolge der Medikation Ivosidenib bzw. Placebo soll vor Azacitidin gegeben werden.</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analgetika, Antiemetika, Antiinfektiva, Antipyretika, Blutprodukte. • Antimikrobielle Prophylaxe. • Neutropenie-Therapeutika: Wachstumsfaktoren (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor), Erythropoese-stimulierende Mittel. • Leukozytoseprophylaxe und -therapeutika (Hydroxyharnstoff). • Steroide. <p>Weitere Krebstherapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur die im Prüfplan vorgesehenen Krebstherapien sowie Hydroxyharnstoff sind während der Behandlung zulässig. • Wenn eine andere Therapie erforderlich ist, muss die Person die Studientherapie abbrechen. • Während der EFS- und der Survival-Follow-up-Phase sind Folgetherapien erlaubt und sollen im Rahmen des EFS- und OS-Follow-up erhoben werden. 	

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplette Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; UE: Unerwünschte Ereignisse.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Es wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur dazu herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie AGILE

Studie AGILE Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzen- bewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Ereignisfreies Überleben ¹⁾	Morbidity	Ja	Ergänzend
Tumoransprechen			
CR		Ja	Ergänzend
CR und CRh		Ja	Nein
ORR		Ja	Nein
CR und CRi (inkl. CRp)		Ja	Nein
DOR		Ja	Nein
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS		Ja	Ja
Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30		Ja	Ja
Transfusionsfreiheit		Ja	Ergänzend
Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ORR: Objektive Ansprechrare.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache.

Follow-up: Nach Abbruch der Studienbehandlung werden die Patientinnen und Patienten alle 8 Wochen bezüglich ihres Überlebensstatus nachverfolgt bis zum Tod, Rücktritt, Verlust der Nachbeobachtung oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem 173 EFS-Ereignisse aufgetreten sind.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant bewertet. Da die komplette Remission (CR) ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen ist, wird diese jedoch ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Folgende Operationalisierungen wurden für das Tumoransprechen vorgelegt:

- Komplette Remission (CR)
- CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh)
- Objektive Ansprechrate (ORR)
- CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi), einschl. CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten (CRp)
- Dauer des Ansprechens (DOR)

Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte durch das Prüfpersonal anhand der International-Working-Group (IWG)-Response-Kriterien und den Leitlinien des European LeukemiaNet (ELN) [2,3].

CR ist anhand folgender Kriterien definiert:

1. Knochenmarkblasten < 5 %.
2. Keine Auer-Stäbchen nachweisbar.
3. Keine extramedulläre Erkrankung.
4. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (1.000/ μ l).
5. Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ (100.000/ μ l).
6. Keine Erythrozyten-Transfusionen erforderlich.

CRh ist definiert als CR mit partieller Regeneration des peripheren Blutbilds; sie ist nicht Teil der IWG-Response-Klassifikation. CRh wurde in der Studie AGILE anhand folgender Kriterien abgeleitet:

1. Knochenmarkblasten < 5 %.
2. Engster ANC-Wert innerhalb von ± 8 Tagen $> 0,5 \times 10^9/l$.
3. Niedrigste Thrombozytenzahl innerhalb von ± 8 Tagen $> 50 \times 10^9/l$.
4. Wenn kein Auer-Stäbchen berichtet wird, wird dieses als negativ angenommen.
5. Wenn keine extramedulläre Erkrankung berichtet wird, wird diese als negativ angenommen.

CRi ist definiert wie CR mit Ausnahme folgender Parameter:

- Rest-Neutropenie (ANC < $1,0 \times 10^9/l$ [1.000/ μ l]) oder
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < $100 \times 10^9/l$ [100.000/ μ l] ohne Thrombozyten-transfusion für mindestens 1 Woche vor der Beurteilung der Erkrankung).

ORR war definiert als der Anteil der Personen mit CR, CRi (einschl. CRp), partieller Remission (PR) oder morphologisch leukämiefreiem Zustand (MLFS).

- Bei PR entsprechen die hämatologischen Kriterien die einer CR. Es liegt eine Verringerung des prozentualen Anteils an Knochenmarkblasten auf 5–25 % und eine Verringerung des prozentualen Anteils an Knochenmarkblasten im Vergleich zum Diagnosezeitpunkt um mindestens 50 % vor.
- Bei MLFS liegt der Anteil an Knochenmarkblasten < 5 %, es sind keine Auer-Stäbchen nachzuweisen und es liegt keine extramedulläre Erkrankung vor. Es ist keine hämatologische Erholung erforderlich.

DOR bezieht sich auf alle Personen, die ein CR, CRi (einschl. CRp), PR oder MLFS aufwiesen und war definiert als Zeit vom ersten Ansprechen bis zum bestätigten Rückfall, zur Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Wenn vor einem DOR-Ereignis eine Folgetherapie begonnen wurde, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt des Beginns der Folgetherapie.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar.

Es finden sich in den Studienunterlagen keine weiteren Erläuterungen zu den Definitionskriterien einer extramedullären Erkrankung. Es wird davon ausgegangen, dass die Feststellung einer extramedullären Erkrankung anhand der körperlichen und/oder apparativen Untersuchungen erfolgte.

Patientenrelevanz

CR verbunden mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Reduktion der Symptomatik ist patientenrelevant. Jedoch beruht die Bewertung der CR in der Studie AGILE lediglich auf morphologischen (histologischen/hämatologischen) und für die Betroffenen nicht unmittelbar spürbaren Parametern. Es gehen keine Symptome in die Operationalisierung mit ein. Auch für die Teilkomponente „Extramedulläre Erkrankung“ ist keine symptomassoziierte Definition angegeben. Ebenso erfolgt kein Bezug zu einer möglichen Symptomatik zu Beginn der Studie, die die Beurteilung der Veränderung der Symptomatik über den Studienverlauf ermöglichen würde. Der pU beschreibt die CR als den wichtigsten Prognosefaktor für das Überleben und führt aus, dass mit einer CR eine verbesserte Lebensqualität und ein verbesserter Gesundheitszustand verbunden sein könne. Da keine Surrogat-Validierung vorliegt, wären diese Symptome direkt bei den Patientinnen und Patienten zu erheben gewesen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann CR als ein neben der Zytogenetik wichtiger Prognosefaktor und ein relevanter Faktor für Therapieentscheidungen angesehen werden; sie wird jedoch nicht als unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Die weiteren zum Tumoransprechen vorgelegten Operationalisierungen werden ebenfalls aufgrund des fehlenden Symptombezugs als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Basierend auf den histologisch-hämatologischen und laborbasierten Ansprechkriterien kann DOR nicht mit symptomreduzierter oder symptomfreier Zeit gleichgesetzt werden. Es bleibt unklar, ob einer CR mit einer unvollständigen oder partiellen hämatologischen Erholung eine vergleichbare klinische Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt.

Validität

Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand der IWG-Response-Kriterien und ELN-Leitlinien. Die Erhebung und Bewertung der entsprechenden Laborparameter durch das Prüfpersonal wird als valide eingeschätzt. Einschränkungen in der Validität können sich jedoch in der Beurteilung einer extramedullären Erkrankung und einer Transfusionsfreiheit ergeben, da unklar ist, ob diese anhand standardisierter und objektivierbarer Kriterien erfolgte, und zudem keine zentrale Bewertung durchgeführt wurde.

Ereignisfreies Überleben

Ereignisfreies Überleben (EFS) wird in den vorliegenden Operationalisierungen für diese Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant bewertet. Als primärer Endpunkt wird „Ereignisfreies Überleben“ ergänzend im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

EFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Versagen der Behandlung (Nicht-Erreichen einer CR bis Woche 24), bestätigten Rezidiv nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat.

- Versagen der Behandlung: Bei Personen, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde Tag 1 der Randomisierung als Ereigniszeitpunkt für das Versagen der Behandlung gewertet.
- Rezidiv:
 - Zur Bestimmung eines Rezidivs wurden nur Untersuchungen berücksichtigt, die vor Beginn einer Folgetherapie durchgeführt wurden.
 - Ein bestätigtes Rezidiv war definiert als 2 aufeinanderfolgende Rezidiv-Befunde, die im Abstand von mindestens 4 Wochen erhoben wurden, oder ein Rezidiv-Befund ohne weitere bewertbare Tumorbeurteilungen vor Studienabbruch oder Beginn einer Folgetherapie.
 - Der in die EFS-Analyse eingehende Zeitpunkt des Rezidivs war das Datum des ersten Befunds, welches nachfolgend bestätigt wurde.

Zensierungen zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung wurden in folgenden Fällen vorgenommen:

- Kein Ereignis: Personen, die bis Woche 24 eine CR erreicht und anschließend weder ein Rezidiv aufwiesen noch verstarben, wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert.
- Bei Folgetherapie: Personen, die bis Woche 24 eine CR erreicht und anschließend eine Folgetherapie begonnen haben, ohne dass ein Rezidiv vorher festgestellt wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor Beginn der Folgetherapie zensiert.
- Fehlende Beurteilungen: Wenn ein EFS-Ereignis (Rezidiv oder Tod) nach zwei oder mehr fehlenden Tumorbewertungen bei einer Person auftrat, die eine CR in Woche 24 erreicht hat, wurde die Person zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung, die kein Rezidiv vor den fehlenden Beurteilungen dokumentierte, zensiert (primäre EFS-Analyse).

Die Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts ≤ 24 Wochen unter Behandlung waren und noch keine CR erreicht hatten, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Dieses Vorgehen war nicht im SAP präspezifiziert.

Folgende Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt, die die Ereignisdefinitionen und Zensierungsregeln betreffen, waren präspezifiziert:

- Sensitivitätsanalyse, bei der alle Rezidive oder Todesfälle als Ereignis gewertet wurden, unabhängig davon ob das Rezidiv oder der Tod nach ≥ 2 fehlenden Tumorbewertungen oder dem Beginn einer Folgetherapie beobachtet wurde. Der Zeitpunkt des Ereignisses war das tatsächliche Datum des Rezidivs oder des Todes.
- Sensitivitätsanalyse, bei der für Personen, die bis Woche 24 keine CR erreichten, das EFS-Ereignis nicht mehr an Tag 1 der Randomisierung, sondern entweder zu Woche 24 oder zu Behandlungsende, je nachdem was früher eintrat, festgelegt wurde.

Supportiv wurde in Modul 4 des Dossiers eine Sensitivitätsanalyse vorgelegt, bei der nur Personen in der EFS-Analyse berücksichtigt wurden, die bis Woche 24 eine CR erreichten.

Der Tumorstatus wurde anhand von Untersuchungen des Knochenmarks und des Bluts (siehe Ausführungen zum Endpunkt „Tumoransprechen“) gemäß den modifizierten IWG-Response-

Kriterien für AML durch das Prüfpersonal beurteilt. Die Untersuchungen erfolgten ab Woche 9 alle 8 Wochen bis Woche 53 und danach alle 24 Wochen bis zum Versagen der Behandlung, bis Rezidiv, Tod oder Studienabbruch oder bis zum Erreichen von 173 EFS-Ereignissen. Nach der primären EFS-Analyse zum Datenschnitt vom 18.03.2021 und nach der Entblindung wurden die Knochenmarkuntersuchungen als Teil der Studie nicht mehr durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

EFS berücksichtigt als Ereignisse das Versagen der Behandlung, definiert als Nicht-Erreichen der CR, Rezidiv oder Tod bzw. in der Sensitivitätsanalyse bei Personen, die bis Woche 24 eine CR erreichten, die Ereignisse Rezidiv und Tod. Zur Bestimmung der Ereignisse Nicht-Erreichen der CR und Rezidiv wurde der Tumorstatus basierend auf Untersuchungen des Knochenmarks und des Bluts ohne Berücksichtigung der für die Betroffenen spürbaren Symptomatik beurteilt.

Liegt eine potentiell kurative Therapiesituation vor, so können Rezidive patientenrelevant sein, während im palliativen Setting Rezidive, die anhand von Laboruntersuchungen ohne Symptombefund diagnostiziert wurden, als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet werden. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Personen, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind. Daher wird für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht von einer potentiell kurativen Therapiesituation ausgegangen und das Nicht-Erreichen der CR und Rezidive als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Aufgrund des fehlenden Symptombefunds ist auch EFS bei Personen, die bis Woche 24 eine CR erreichten, keine geeignete Operationalisierung für eine krankheitsfreie Zeit.

Insgesamt wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet. Todesfälle sind bereits im Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet.

Validität

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

Einschränkungen in der Validität und Aussagekraft ergeben sich jedoch aus der Operationalisierung des EFS. Hinsichtlich des Ereignisses „Nicht-Erreichen einer CR innerhalb von 24 Wochen“ wird die Festlegung des Ereigniszeitpunkts an Tag 1 der Randomisierung für die Ereignisanalyse kritisch gesehen, insofern bei einem Großteil der Studienteilnehmenden Tag 1 als Ereigniszeitpunkt festgesetzt wurde. Zudem bestehen Bedenken aufgrund der Zensierungsregeln. Es ist fraglich, ob eine Zensierung bei Beginn einer Folgetherapie oder ≥ 2 fehlenden Tumorbewertungen vor Auftreten eines Rezidiv-Ereignisses oder Tod einer nicht-informativen Zensierung entspricht. Daher sind bei der Ergebnisinterpretation die Sensitivitätsanalysen, die diese Limitationen in der EFS-Operationalisierung (einzeln) adressieren, zu beachten.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-VAS) eingesetzt. Die EQ-5D-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Ein

Wert von 0 entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Die erste Erhebung erfolgte zusammen mit dem EORTC QLQ-C30 vor Gabe der ersten Studienmedikation. Zu den folgenden Erhebungen wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, die beiden Fragebögen vor den anderen Untersuchungen auszufüllen. Der Fragebogen wurde zuvor in die jeweiligen Sprachen der Teilnehmenden übersetzt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Das in der Studie eingesetzte Instrument wurde vorgelegt.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die EQ-5D-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten bewertet und das Instrument wird auch im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie AGILE wurde zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität der EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen:
 - Körperliche Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - Emotionale Funktion (4 Items)
 - Kognitive Funktion (2 Items)
 - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen:
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“.

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet, der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Die erste Erhebung erfolgte zusammen mit der EQ-5D-VAS vor Gabe der ersten Studienmedikation. Zu den folgenden Erhebungen wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, die Fragebögen vor den anderen Untersuchungen auszufüllen. Der Fragebogen wurde zuvor in die jeweiligen Sprachen der Teilnehmenden übersetzt.

Der pU wertet die Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“ sowie die Symptom-Items „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 in der Endpunktkategorie „Morbidity“ aus und die Funktionsskalen „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Emotionale Funktion“, „Kognitive Funktion“, „Soziale Funktion“ sowie die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ in der Endpunktkategorie „Lebensqualität“.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts ist weitgehend nachvollziehbar. Das in der Studie eingesetzte Instrument wurde vorgelegt. Der Unterteilung des Fragebogens in Symptomskalen zur Morbidity und Funktionsskalen für die Lebensqualität wird gefolgt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ wird als patientenrelevant angesehen. Die Skala „Finanzielle Schwierigkeiten“ (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. [5]

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht ausreichender Validität im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Transfusionsfreiheit wurde im Dossier (Modul 4) als der Anteil an Personen definiert, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) erhalten haben. Dabei wird die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, zur Progression der Erkrankung, zum Tod oder zum Datenschnitt (je nachdem was zuerst eintritt) betrachtet. Darüber hinaus wurde eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt, bei der die mediane Zeit bis zu einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen berechnet wurde.

Bewertung

Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob dem ärztlichen Prüfpersonal Kriterien für die Gabe der Transfusionen vorlagen. Laut Protokoll wurden die Transfusionen im Rahmen der Evaluation des Krankheitsstatus erfasst. Diese wurden während des Screenings und ab Zyklus 3 einmal pro Monat erhoben. Es ist unklar, wie die Erhebung nach Abbruch der Studienmedikation

erfolgte. Im SAP wird ergänzend beschrieben, dass Art der Transfusionen, Anzahl der Einheiten, Gründe für die Verabreichung der Transfusionen und Daten der Transfusionen erfasst wurden. Es ist unklar, ob solch eine detaillierte Erfassung bei der monatlichen Evaluation des Krankheitsstatus möglich war oder ob relevante Informationen bereits während der Transfusionsgabe vom medizinischen Personal in die Patientenakte geschrieben wurden.

Die Dauer einer relevanten Transfusionsfreiheit wurde weder im Protokoll noch im SAP definiert. Im CSR war die Definition von Transfusionsfreiheit mit 8 Wochen (56 Tage) kürzer gefasst als im Dossier (24 Wochen).

Insgesamt ist die Operationalisierung nur eingeschränkt nachvollziehbar und mit Unsicherheiten behaftet.

Patientenrelevanz

Die vollständige Freiheit von Transfusionen wird grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt, da Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet u. a. symptomorientiert als Bestandteil der supportiven Therapie an Patientinnen und Patienten mit AML verabreicht werden [1,8,10,11] und die Transfusionsfreiheit eine Vermeidung von Symptomen wie auch Folgekomplikationen bedeuten kann.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Es bestehen zahlreiche Unklarheiten beim Prozedere der Verabreichung, Erfassung und Auswertung. Aufgrund fehlender Angaben zur Erfassung ist keine Einschätzung möglich, inwieweit Transfusionen standardisiert und verlässlich erhoben und dokumentiert wurden. Zudem gibt es Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen aufgrund einer fehlenden zentralen und systematischen Studienleitlinie für die Gabe der Transfusionen.

Angesichts dieser Limitationen wird von keiner ausreichenden Validität des Endpunkts „Transfusionsfreiheit“ ausgegangen. Der Endpunkt wird im Anhang dargestellt.

2.3.3 Lebensqualität

Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30

Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Beschreibung der Operationalisierung sowie Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Abschnitt „Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Sicherheitsanalyse umfasst nur unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events) berichtet wurden.

Als UE betrachtet wurden

- jegliche ungünstigen und ungewollten Anzeichen, Symptome oder Erkrankungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation, unabhängig davon, ob das UE im Zusammenhang mit der Prüfmedikation steht;
- jede Neuerkrankung oder Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung;
- das Wiederauftreten eines intermittierenden medizinischen Zustands (z. B. Kopfschmerz), welcher nicht zu Baseline vorhanden war;
- jegliche Verschlechterungen in einem Laborwert oder klinischem Test (z. B. EKG), welche mit Symptomen assoziiert sind oder die Behandlungsentscheidungen beeinflussen;
- Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Intervention stehen, einschließlich solcher, die vor der Zuweisung der Studienbehandlung auftreten (z. B. Biopsie im Rahmen des Screenings).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Tödlich oder lebensbedrohlich.
- Hospitalisierungen oder Verlängerung einer Hospitalisierung (ausgenommen geplante Hospitalisierungen aufgrund einer Erkrankung, die vor Studieneinschluss bestand und sich im Studienverlauf nicht Verschlechtert hat).
- Führt zu andauernder oder bedeutsamer Behinderung/Unfähigkeit.
- Kongenitale Anomalie / Geburtsfehler eines Kindes einer Studienteilnehmerin / eines Studienteilnehmers.
- Anderes wichtiges medizinisches Ereignis.

UE von besonderem Interesse (UESI)

- QT-Verlängerung \geq Grad 3
- Leukozytose \geq Grad 3
- IDH Differentiation Syndrome \geq Grad 2

Nicht als UE betrachtet wurden:

1. Krankheitsprogression

- Das Fortschreiten einer AML sollte nicht als UE gemeldet werden, wenn es eindeutig mit dem vermuteten Fortschreiten der zugrundeliegenden Krebserkrankung übereinstimmt. Klinische Symptome einer Progression können als UE gemeldet werden, wenn nicht festgestellt werden kann, dass die Symptome ausschließlich auf das Fortschreiten der zugrundeliegenden AML zurückzuführen sind oder nicht in das erwartete Muster des Fortschreitens der Krankheit passen. Besteht Unsicherheit darüber, ob ein UE ausschließlich auf die untersuchte Erkrankung zurückzuführen ist, sollte es als UE oder SUE gemeldet werden.
- Tod aufgrund von Krankheitsprogression soll ebenfalls nicht als UE gewertet werden.
- UE (oder SUE), die als Komplikationen der Krankheitsprogression angesehen werden, sollten berichtet werden.

2. Antizipierte SUE

Folgende schwerwiegende Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, werden nicht als SUE erhoben:

- Neutropenie
- Thrombozytopenie
- Anämie
- Infektionen (viral, bakteriell, fungal)

Erfassung:

Zu jedem Studienkontakt wurden UE aus folgenden Quellen erfasst:

- Spontane Berichte der Teilnehmenden.
- Antwort auf eine offene Frage.
- Beobachtung.
- Körperliche Untersuchung oder andere diagnostische Prozeduren.

Berücksichtigung von UE für die Auswertung:

- In der Screening-Periode: Ausschließlich SUE, die durch eine durch das Protokoll vorgesehene Intervention hervorgerufen wurden (z. B. SUE im Zusammenhang mit einer Biopsie).
- Unter Behandlung: Alle UE, die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder sich bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verschlimmerten.
- Nach Behandlungsende (EOT): Alle SUE, welche > 28 Tage nach der Behandlung auftraten und durch das ärztliche Prüfpersonal als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wurden.

Kategorisierung und Schweregradeinteilung:

- Kategorisierung aller UE mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 21.1, nach Systemorganklassen (SOC) und/oder Preferred Terms (PT).
- Schweregradeinstufung auf Grundlage der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, des National Cancer Institute.
- UE, die nicht von den CTCAE umfasst sind, sollten wie folgt eingeteilt werden:
 - Mild: beobachtbares Ereignis, welches die üblichen Aktivitäten nicht beeinträchtigt.
 - Moderat: Ereignis, welches die üblichen Aktivitäten beeinträchtigt, aber auf Therapie oder Ruhephase anspricht.
 - Schwer: Ereignis, welches trotz symptomatischer Therapie die üblichen Aktivitäten stark einschränkt.
 - Lebensbedrohlich: Ereignis, welches die Person zum Zeitpunkt des Auftretens einem Risiko für Versterben aussetzt.
 - Fatales Ereignis mit Todesfolge.

Bei multiplen UE eines PT innerhalb einer SOC oder welches als „related“ damit eingestuft wurde, sollte eine Person nur einmal für dieses PT gezählt werden (mit jeweils der höchsten Intensität (Schweregrad)).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es wird angegeben, dass Progressionsereignisse und schwerwiegende Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE erfasst werden. Für die antizipierten SUE wurden eindeutige Symptome beschrieben, hingegen wurde Krankheitsprogression nur anhand von Laborwerten definiert, ein Symptom-Katalog lag nicht vor. Es ist unklar, ob allein durch diese Definition alle UE berücksichtigt werden können, die auf die Grunderkrankung oder eine Krankheitsprogression zurückzuführen sind.

Patientenrelevanz

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant, allerdings ist die Relevanz von Laborparametern unklar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet und die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie AGILE

Studienvisite Endpunkt	Screening ¹⁾	4-Wochen-Behandlungszyklen						EOT ²⁾	4 W Nachbeobachtung	EFS-Follow-up ³⁾	OS-Follow-up
		Zyklus 1		Zyklus 2		Zyklus 3 + 4	Zyklus 5 +				
	Tag -28 bis -1	Tag 1 (W 1)	Tag 15 (W 3)	Tag 1 (W 5)	Tag 15 (W 7)	Tag 1 (W 9+13)	Tag 1 (W 17+)				
Gesamtüberleben											X ⁴⁾
Evaluation Krankheit / Response ⁵⁾	X					X	X	X		X	
EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30		X	X	X	X	X	X	X	X		
Unerwünschte Ereignisse ⁶⁾	fortlaufend							X	X		

¹⁾ Screening-Bewertungen, die vor der Einverständniserklärung, aber innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 durchgeführt wurden, müssen nicht wiederholt werden und die Ergebnisse können im eCRF eingegeben werden.

²⁾ Alle Personen müssen sich innerhalb einer Woche nach der letzten Dosis der Studienbehandlung einer EOT-Bewertung unterziehen. Wenn eine Person die Studienbehandlung abbricht, kann die EOT-Bewertung bei diesem Termin durchgeführt werden.

³⁾ Alle Personen, die die Studienbehandlung abbrechen, ohne dass einer der folgenden Fälle eintritt: Tod, Krankheitsrückfall, Behandlungsversagen oder Rücknahme der Einverständniserklärung, werden alle 8 Wochen bis Woche 53 und danach alle 24 Wochen für EFS nachbeobachtet, bis sie ein Behandlungsversagen, einen Rückfall oder den Tod erleiden oder bis sie aus der Studie aussteigen.

⁴⁾ Alle Personen, die nach einem EFS-Ereignis noch leben, werden alle 8 Wochen zur Überlebenskontrolle kontaktiert, und zwar bis zum Tod, bis zum Rücktritt, bis zum Verlust der Nachbeobachtung.

⁵⁾ Untersuchung des Krankheitsstatus, einschl. der Untersuchung des Knochenmarks und/oder des peripheren Bluts, wird durchgeführt beim Screening; Tag 1 der Wochen 9, 17, 25, 33, 41, 53 und alle 24 Wochen danach; bei EOT; während der EFS-Nachbeobachtung nach demselben Zeitplan; je nach klinischer Indikation und/oder jedes Mal, wenn ein Fortschreiten der Erkrankung vermutet wird. Es wird erwartet, dass die Teilnehmenden die Behandlung mit Ivosidenib so lange fortsetzen, wie keine unannehmbaren Toxizitäten auftreten und eine Person zumindest auf eine stabile Erkrankung anspricht. Außerdem werden Transfusionen (Erythrozyten und Thrombozyten), Infektionen, die Dauer von Krankenhausaufenthalten und andere Wirksamkeits- und Sicherheitsmaßnahmen, die potentiell auf einen klinischen Nutzen hinweisen, bewertet.

⁶⁾ Vor der ersten Dosis der Studienbehandlung sollten nur UE gemeldet werden, die als SUE eingestuft werden und die mit den Studienverfahren in Verbindung stehen. Nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament sollen alle UE und SUE, unabhängig von der Zuordnung, gesammelt werden. Die Teilnehmenden werden bei der Nachuntersuchung (4 Wochen nach der Behandlung) untersucht, um festzustellen, ob neue (S)UE aufgetreten sind. Nach diesem Zeitraum sollte das Prüfpersonal nur SUE melden, die als mit der Studienbehandlung (Ivosidenib/Placebo oder Azacitidin) in Zusammenhang stehend angesehen werden.

Abkürzungen: eCRF: electronic Case Report Form; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; EOT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; OS: Gesamtüberleben; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; W: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Für den Studienbericht wurden folgende Analysepopulationen definiert und für die Auswertungen herangezogen:

- Intention-To-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Personen; sie werden gemäß der randomisierten Behandlung analysiert.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens einmal mit dem Studienmedikament behandelt wurden; sie werden gemäß der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

Aufgrund der Empfehlungen der Beratung des G-BA vom 13.04.2022, die Population stärker einzugrenzen, wurde eine Subpopulation mit strengeren Einschlusskriterien gebildet, die sogenannte „adaptierte AML-Population“ [6]. Die Unterschiede bei den Einschlusskriterien für die adaptierte AML-Population und die Gesamtpopulation sind in Tabelle 7 dargestellt. Sämtliche Analysen im Dossier wurden für diese adaptierte AML-Population post hoc nachberechnet und dargestellt.

Tabelle 7: Einschlusskriterien der Studienpopulation und der adaptierten AML-Population

Parameter Studienpopulation AGILE	Anpassung Definition adaptierte AML-Population
Alter: ≥ 75 Jahre	Alter: ≥ 75 Jahre + gleichzeitiges Vorliegen von mind. 1 Komorbidität
Alter: > 18 bis 74 Jahre ECOG-PS: 2	Alter: > 60 bis 74 Jahre ECOG-PS: 2 + gleichzeitiges Vorliegen von mind. 2 Komorbiditäten kritischer Organklassen
Alter: > 18 bis 74 Jahre Spezifische Komorbiditäten: <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Herzerkrankung • Schwere Lungenerkrankung • Schwere Nierenerkrankung (Kreatinin-Clearance < 45 ml/min) • Lebererkrankung (Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN) 	Alter: > 60 bis 74 Jahre + gleichzeitiges Vorliegen von mind. 3 Komorbiditäten kritischer Organklassen und/oder + gleichzeitiges Vorliegen einer Kontraindikation gegen Cytarabin und/oder Daunorubicin

Abkürzungen: AML: Akute myeloischer Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ULN: Obere Grenze der Norm.

Der pU diskutiert im Dossier (Modul 4) die Studien-Einschlusskriterien im Hinblick auf eine Uneignetheit für eine intensive Chemotherapie. Der pU gibt an, dass alle eingeschlossenen Personen mit einem Alter über 75 Jahren mindestens eine zusätzliche Komorbidität aufwiesen. Daneben lagen bei allen Personen mit einem ECOG-PS von 2 weitere Komorbiditäten vor. Der Argumentation des pU wird gefolgt und die Gesamtpopulation der Studie AGILE für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Kriterien zur Bildung der adaptierten Subpopulation erscheinen dagegen weniger gut begründet. So ist bspw. unklar, warum in der Altersklasse unter 75 Jahren die Patientinnen und Patienten 2 bzw. 3 weitere Komorbiditäten aufweisen müssen, um ungeeignet für eine intensive Chemotherapie zu sein. Da die adaptierte Subpopulation zudem mehr als 80 % der gesamten Studienpopulation umfasst, wird auf eine Darstellung der adaptierten Subpopulation in der Nutzenbewertung verzichtet.

Datenschnitte

Die Studie AGILE ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen folgende Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 18.03.2021
 - Erhebung sämtlicher Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte („Gesamtüberleben“, „Ereignisfreies Überleben“, „Komplette Remission“, „Transfusionsfreiheit“, „EORTC QLQ-C30“, „EQ-5D-VAS“, „Unterwünschte Ereignisse“).
 - Dieser Datenschnitt war die Grundlage der IDMC-Empfehlung vom 12.05.2021, die Rekrutierung zu stoppen: Aufgrund vieler Todesfälle im Kontrollarm hatte das IDMC nach geplanten, unverblindeten Sicherheitsanalysen auch ungeplante unverblindete Wirksamkeitsanalysen zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“, „Ereignisfreies Überleben“ und „Tumoransprechen“ durchgeführt. Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) stimmte am 24.05.2021 der Empfehlung des IDMC zu, die Rekrutierung zu stoppen. Nach der Bestätigung, dass der primäre Endpunkt und wichtige sekundäre Endpunkte erreicht wurden, erhielt das ärztliche Prüfpersonal am 30.07.2021 die Anweisung, die Behandlungszuweisung der Teilnehmenden zu entblenden. Personen aus dem Placebo-Arm konnten daraufhin in den Ivosidenib-Arm wechseln.
- Datenschnitt vom 01.10.2021
 - 90-Tage-Follow-up.
 - Anforderung einer Zulassungsbehörde.
 - Es wurde seit dem Datenschnitt vom 18.03.2021 noch jeweils eine Person in die beiden Untersuchungsarme aufgenommen.
- Datenschnitt vom 30.06.2022
 - Langzeitbeobachtung („Gesamtüberleben“, „Transfusionsfreiheit“, „Unerwünschte Ereignisse“).
 - Anforderung einer Zulassungsbehörde (EMA).

Für die Nutzenbewertung wird der Langzeitdatenschnitt vom 30.06.2022 für die bis zu dem Zeitpunkt erhobenen Endpunkte herangezogen („Gesamtüberleben“, „Transfusionsfreiheit“ und „Unerwünschte Ereignisse“). Der Datenschnitt vom 18.03.2021 wird für die Endpunkte „Ereignisfreies Überleben“, „Tumoransprechen“, „EORTC QLQ-C30“ und „EQ-5D-VAS“ herangezogen, da hierfür keine Daten nach dem 1. Datenschnitt vom 18.03.2021 erhoben wurden.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Im SAP wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ im SAP definiert, sie umfassen u. a. folgende Kategorien: Region, Alter, Geschlecht, De-novo-Status, ECOG-PS und zytogenetischer Risikostatus. Da der primäre Endpunkt in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt wird, erfolgt keine Berücksichtigung der Subgruppenanalysen innerhalb der Nutzenbewertung.

In Modul 4 des Dossiers wurden für die dargestellten Endpunkte post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen abgebildet. In der Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ($p < 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Geplante und durchgeführte Analysen

PRO-Instrumente: EQ-5D-VAS und EORTC QLQ-C30

Als Analyse wurde für den EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D-VAS im CSR ein präspezifizierter Vergleich der Mittelwertdifferenzen dargestellt, für den EORTC QLQ-C30 zusätzlich ein Vergleich mittels MMRM. Darüber hinaus wurde im SAP auf einen PRO-spezifischen SAP verwiesen, der nach der Fertigstellung des CSR verfasst werden sollte. In der PRO-spezifischen Ergänzung des SAP vom 21.07.2021 wurde für die EQ-5D-VAS die Berechnung des Anteils an Personen mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7 Punkte auf der VAS festgelegt. Für den EORTC QLQ-C30 sollte sowohl der Anteil an Personen mit einer klinisch signifikanten Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 10 Punkte berechnet werden als auch eine Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur erstmaligen und endgültigen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Bei der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung sollte „Tod“ als Ereignis gewertet werden.

In Modul 4 des Dossiers wurde für beide Instrumente die mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 bzw. 15 Prozentpunkte oder bis zum Tod abgebildet. „Tod“ wird laut Beschreibung in Modul 4 nur dann als Ereignis berücksichtigt, wenn er innerhalb von 2 Visiten nach der letzten Bewertung eintritt, bei der die Symptomveränderung beobachtet werden konnte. Diese zusätzliche Information wurde auf dem statistischen Output nicht festgehalten.

Transfusionsfreiheit

Im SAP wurde eine deskriptive Auswertung des Endpunkts „Transfusionsfreiheit“ festgehalten. Im CSR umfasste der Zeitraum einer Transfusionsfreiheit mindestens 8 Wochen (56 Tage).

Im Dossier wurde der Anteil an Personen abgebildet, der eine Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen erreicht hat, sowie die mediane Zeit bis zur 24-wöchigen Transfusionsfreiheit. In die Ereigniszeitanalyse gehen nur Daten von Personen ein, die die Transfusionsfreiheit von 24 Wochen erreicht haben; alle anderen Personen wurden zensiert.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die mediane Behandlungsdauer war im Interventionsarm deutlich länger als im Kontrollarm: 6 vs. 2,8 Monate zum 1. Datenschnitt vom 18.30.2021, 10,8 vs. 3,2 Monate zum Langzeitdatenschnitt vom 30.06.2022. Post hoc durchgeführten Ereigniszeitanalysen werden als geeignetes Mittel angesehen, um die großen Unterschiede bei der medianen Beobachtungszeit zu adressieren.

In die Ereigniszeitanalysen zu den PRO-Instrumenten „EORTC QLQ-C30“ und „EQ-5D-VAS“ in Modul 4 des Dossiers geht nicht nur die Verschlechterung des Werts um mindestens 10 bzw. 15 Punkte ein, sondern zusätzlich das Ereignis „Tod“. Dies ist nicht sachgerecht, da es keine Daten dazu gibt, wie viele Ereignisse aufgrund von Tod in die Auswertungen eingehen. Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Lebensqualität können bei dieser Analyseart somit nicht unabhängig von dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ betrachtet werden. Darüber hinaus war das Response-Kriterium „Tod“ nur bei der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung a priori definiert worden, nicht jedoch bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Insbesondere vor dem Hintergrund des frühzeitigen Rekrutierungsstopps aufgrund einer hohen Anzahl an Todesfällen im Placebo-Arm, sollte bei Endpunkten der Kategorien „Morbidity“ und „Lebensqualität“ der Tod kein Response-Kriterium darstellen. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zu den PRO „EORTC QLQ-C30“ und „EQ-5D-VAS“ (Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands / der Symptome / der Lebensqualität) sind aufgrund der Operationalisierung des Response-Kriteriums nicht geeignet. Es wird daher auf die Darstellung der Ereigniszeitanalysen zu den

Instrumenten „EORTC QLQ-C30“ und „EQ-5D-VAS“ verzichtet, stattdessen wird der Vergleich der Mittelwertdifferenzen zur Nutzenbewertung herangezogen.

In die Ereigniszeitanalyse zur Transfusionsfreiheit gehen nur Daten von Personen ein, die eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen erreicht haben. Die mediane Behandlungszeit beträgt im Ivosidenib-Arm 10,8 Monate und ist damit etwa dreimal so lang wie im Placebo-Arm (3,2 Monate). Es ist unklar, ob Transfusionen auch nach Abbruch der Studienmedikation beim EFS-Follow-up erhoben wurden. Infolge der differierenden Behandlungsdauern sind die Erfassungszeiträume zwischen den Studienarmen sehr unterschiedlich. Von den Personen im Interventionsarm hat ein wesentlich höherer Anteil die Möglichkeit, eine 24-wöchige Transfusionsfreiheit zu erreichen, als die im Kontrollarm. Es ist daher fraglich, ob die Zensierung einer nicht-informativen Zensierung entspricht. Zudem ist die Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen nicht von primärem Interesse für die Nutzenbewertung. Aus diesem Grund wird ausschließlich das Relative Risiko (RR) (im Anhang) dargestellt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie AGILE

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
AGILE	ja	ja	unklar ¹⁾	unklar ¹⁾	nein	ja ²⁾	unklar

¹⁾ Die Entblindung des ärztlichen Prüfpersonals und der Studienteilnehmenden erfolgte am 30.07.2021 nach dem Rekrutierungsstopp. Die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Unerwünschte Ereignisse“ wurden bis zum 30.06.2022 unverblindet weitererhoben. Es ist unklar, wie viele Personen entblindet wurden und wie lange sie im Mittel verblindet und unverblindet beobachtet wurden.

²⁾ Zu Studienbeginn lagen bei den Personen des Placebo-Arms verschiedene Begleiterkrankungen häufiger vor als bei den Personen des Ivosidenib-Arms. Es ist unklar, welchen Effekt das auf das Verzerrungspotential hat.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als unklar eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie AGILE

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	unklar ¹⁾	ja	nein	ja ²⁾	unklar
Ereignisfreies Überleben	ja	unklar ³⁾	Nein	ja ²⁾	unklar
Tumoransprechen	ja	ja	nein	ja ²⁾	unklar
Transfusionsfreiheit	unklar ¹⁾	ja	nein	ja ²⁾⁴⁾⁵⁾	hoch
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS	ja	nein ⁶⁾	nein	ja ²⁾	hoch
„Krankheitssymptomatik“ und „Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30	ja	nein ⁶⁾	nein	ja ²⁾	hoch
Unerwünschte Ereignisse	unklar ¹⁾	ja	nein	ja ²⁾	unklar

¹⁾ Die Entblindung des ärztlichen Prüfpersonals und der Studienteilnehmenden erfolgte am 30.07.2021 nach dem Rekrutierungsstopp. Die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Transfusionsfreiheit“ und „Unerwünschte Ereignisse“ wurden bis zum 30.06.2022 unverblindet weiter erhoben. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ergibt sich daraus jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential.

²⁾ Zu Studienbeginn lagen bei den Personen des Placebo-Arms verschiedene Begleiterkrankungen häufiger vor als bei den Personen des Ivosidenib-Arms. Es ist unklar, welchen Effekt das auf das Verzerrungspotential hat.

³⁾ Zensierung: Bei Personen, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde Tag 1 der Randomisierung als Ereigniszeitpunkt für das Versagen der Behandlung gewertet; Personen, die bis Woche 24 eine CR erreicht und anschließend eine Folgetherapie begonnen haben, ohne dass ein Rezidiv vorher festgestellt wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor Beginn der Folgetherapie zensiert. Es kann eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Allerdings bestätigen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse.

⁴⁾ Keine Angaben zu den Zensierungsgründen.

⁵⁾ Im Placebo-Arm ist die Möglichkeit das Response-Kriterium zu erreichen geringer als im Ivosidenib-Arm, da die mediane Behandlungsdauer im Placebo-Arm mit 3,2 Monaten deutlich unter der zeitlichen Vorgabe von 24 Wochen lag. Im Ivosidenib-Arm hingegen lag die mediane Behandlungsdauer bei 10,8 Monaten, sodass mehr als die Hälfte der Personen in diesem Arm die Möglichkeit hatten das Kriterium zu erreichen.

⁶⁾ Der Anteil fehlender Werte zu Zyklus 2 Tag 15 ist in beiden Studienarmen mit 30 % im Kontrollarm bzw. 26,2 % im Interventionsarm hoch. Aufgrund geringer Rücklaufquoten zu späteren Erhebungszeitpunkten (< 70 %) und großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %), konnten die Werte nach Zyklus 2 Tag 15 für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.06.2022)

Studie AGILE Allgemeine Angaben	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
ITT-Population ¹⁾ , n (%)	73 (100)	75 (100)
Sicherheitspopulation (SAS), n (%)	72 (98,6)	74 (98,7)
Cross-over nach dem 1. Datenschnitt (18.03.2021), n	0	5 ²⁾
<i>Erster Datenschnitt, n (%)</i>	<i>N = 72</i>	<i>N = 74</i>
Studienteilnahme am 18.03.2021	38 (52,8)	23 (31,1)
Studienabbruch bis 18.03.2021	34 (47,2)	51 (68,9)
Laufende Behandlung am 18.03.2021	26 (36,1)	12 (16,2)
Beendete Behandlung am 18.03.2021	45 (62,5)	61 (82,4)
Abbruch der Studie, n (%)	43 (58,9)	66 (88,0)
Aufgrund von:		
Tod	37 (50,7)	58 (77,3)
Lost to Follow-up	0	1 (1,3)
Abbruch durch Patientin/Patient	6 (8,2)	7 (9,3)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	51 (69,9)	74 (98,7)
Aufgrund von:		
UE	22 (30,1)	21 (28,0)
COVID-19	1 (1,4)	1 (1,3)
Krankheitsprogression, Rezessiv	14 (19,2)	18 (24,0)
Klinische Progression (innerhalb von 24 Wochen), nicht durch IWG-Bewertung bestätigt	4 (5,5)	6 (8,0)
Fehlender Behandlungsnutzen nach > 24 Wochen	2 (2,7)	7 (9,3)
Tod	0	2 (2,7)
Anderes	4 (5,5)	4 (5,3)
Abbruch durch Patientin/Patient	5 (6,8)	11 (14,7)
Abbruch der Einnahme von Azacitidin, n (%)	53 (72,6)	71 (94,7)
Aufgrund von:		
UE	23 (31,5)	21 (28,0)
COVID-19	1 (1,4)	1 (1,3)
Krankheitsprogression, Rezessiv	14 (19,2)	19 (25,3)
Klinische Progression (innerhalb von 24 Wochen), nicht durch IWG-Bewertung bestätigt	4 (5,5)	6 (8,0)
Fehlender Behandlungsnutzen nach > 24 Wochen	3 (4,1)	7 (9,3)
Tod	0	2 (2,7)
Anderes	3 (4,1)	5 (6,7)
Abbruch durch Patientin/Patient	6 (8,2)	11 (14,7)
<i>Mediane Behandlungsdauer Ivosidenib / Placebo</i>	<i>N = 72 (SAS)</i>	<i>N = 74 (SAS)</i>
Tage (min; max)	286 (4; 1488)	96 (3; 796)
Monate (min; max)	10,81 (0,1; 48,9)	3,19 (0,1; 26,3)
Mediane Behandlungsdauer Azacitidin in Tagen oder Monaten	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer Gesamtüberleben (Monate) (min; max)	19,75 (0,2; 48,9)	5,16 (0,4; 46,2)
<i>Mediane Beobachtungsdauer Sicherheitsendpunkte</i>	<i>N = 72 (SAS)</i>	<i>N = 74 (SAS)</i>
Monate (min; max)	12,67 (0,4; 48,6)	4,02 (0,3; 27,2)

- ¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4. In beiden Behandlungsarmen ist nach der Randomisierung und vor der Gabe der ersten Studienmedikation jeweils eine Person verstorben; sie sind in der ITT-Population enthalten. Zum 1. Datenschnitt (18.03.2021) ist die Gesamtzahl der Teilnehmenden (ITT-Population) in beiden Untersuchungsarmen um eine Person geringer (ITT: N = 72 bzw. 74), da jeweils eine Person pro Arm nach dem 1. Datenschnitt und vor dem Rekrutierungsstopp in die Studie aufgenommen wurde. Die geringere Personenzahl betrifft alle Endpunkte mit Auswertungen zum Datenschnitt vom 18.03.2021 („Ereignisfreies Überleben“, „Komplette Remission“, „EQ-5D-VAS“, „EORTC QLQ-C30“).
- ²⁾ Von der Placebo-Gruppe nahmen am 18.03.2021 noch 23 Personen (31,1 %) an der Studie teil. Diese konnten nach der Entblindung am 30.07.2021 in die Ivosidenib-Gruppe wechseln. Beim Datenschnitt vom 01.10.2021 hatten 3 Personen in den Ivosidenib-Arm gewechselt, beim Datenschnitt vom 30.06.2022 waren es insgesamt 5 Personen.

Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus Disease 2019; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; IWG: International Working Group; k. A.: keine Angabe; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline; Studie AGILE, ITT-Population

Studie AGILE Charakterisierung der Studienpopulation	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	74,4 (6,14) 76,0 (58; 84)	75,3 (7,43) 76,0 (45; 94)
<i>Alter, n (%)</i> < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	34 (46,6) 39 (53,4)	31 (41,3) 44 (58,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	42 (57,5) 31 (42,5)	38 (50,7) 37 (49,3)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> asiatisch europäisch afroamerikanisch/schwarz anders nicht berichtet	15 (20,5) 12 (16,4) 0 1 (1,4) 45 (61,6)	19 (25,3) 12 (16,0) 2 (2,7) 1 (1,3) 41 (54,7)
<i>Geographische Regionen¹⁾, n (%)</i> USA, Kanada Westeuropa, Israel, Australien Japan Rest der Welt	2 (2,7) 47 (64,4) 3 (4,1) 21 (28,8)	3 (4,0) 48 (64,0) 3 (4,0) 21 (28,0)
<i>Art der AML nach ärztlichem Prüfpersonal, n (%)</i> de novo sekundär	55 (75,3) 18 (24,7)	53 (70,7) 22 (29,3)
<i>Art der AML nach IWRS¹⁾, n (%)</i> de novo sekundär	57 (78,1) 16 (21,9)	55 (73,3) 20 (26,7)
<i>WHO-Klassifikation der AML, n (%)</i> AML mit genetischen Anomalien AML mit Myelodysplasie-bezogenen Veränderungen Therapiebedingte myeloische Neoplasmen AML nicht anderweitig spezifiziert	16 (21,9) 28 (38,4) 1 (1,4) 28 (38,4)	24 (32,0) 27 (36,0) 1 (1,3) 23 (30,7)

Studie AGILE Charakterisierung der Studienpopulation	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
0	14 (19,2)	10 (13,3)
1	32 (43,8)	41 (54,7)
2	27 (37,0)	24 (32,0)
<i>Zytogenetischer Risikostatus, ärztliches Prüfpersonal, n (%)</i>		
günstig	3 (4,1)	7 (9,3)
intermediär	49 (67,1)	45 (56,0)
ungünstig	16 (21,9)	20 (26,7)
anderes	3 (4,1)	1 (1,3)
fehlend	2 (2,7)	2 (2,7)
<i>Leukozytenzahl (10⁹/l)</i>		
MW (SD)	6,9 (15,05)	9,31 (15,88)
Median (min; max)	2,0 (0,42; 118,40)	2,3 (0,50; 83,58)
<i>Blasten im Knochenmark</i>	<i>N = 72</i>	<i>N = 74</i>
MW (SD)	54,9 (23,26)	53,7 (23,50)
Median (min; max)	53,5 (20; 95)	48,5 (17; 100)
<i>Transfusionsabhängigkeit zu Baseline²⁾, n (%)</i>		
Rote Blutkörperchen und/oder Thrombozyten	39 (53,4)	41 (54,7)
Rote Blutkörperchen	32 (43,8)	32 (42,7)
Thrombozyten	24 (32,9)	23 (30,7)
Rote Blutkörperchen und Thrombozyten	17 (23,3)	14 (18,7)
<i>Begleiterkrankungen zu Studienbeginn, SOC > 20 % sowie antizipierte UE auf PT-Ebene, n (%)</i>		
Ja	72 (98,6)	75 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	39 (53,4)	47 (62,7)
Anämie	34 (46,6)	35 (46,7)
Leukopenie	8 (11,0)	4 (5,3)
Neutropenie	16 (21,9)	19 (25,3)
Thrombozytopenie	22 (30,1)	18 (24,0)
Herzerkrankungen	23 (31,5)	27 (36)
Endokrine Erkrankungen	13 (17,8)	11 (14,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (50,7)	34 (45,3)
Verstopfung	12 (16,4)	15 (20,0)
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (21,9)	24 (32,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (11,0)	6 (8,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (23,3)	27 (36,0)
Untersuchungen	18 (24,7)	17 (22,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	39 (53,4)	50 (66,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (26,0)	33 (44,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (16,4)	10 (13,3)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (11,0)	12 (16,0)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (21,9)	24 (32,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (15,1)	16 (21,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (15,1)	11 (14,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und Mediastinums	20 (27,4)	28 (37,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (19,2)	14 (18,7)
Gefäßerkrankungen	41 (56,2)	46 (61,3)

Studie AGILE Charakterisierung der Studienpopulation	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
<i>Begleitmedikation zu Studienbeginn, Unterschiede $\geq 10\%$, n (%)</i>	N = 71 (SAS)	N = 72 (SAS)
Andere Analgetika und Antipyretika	16 (22,5)	27 (37,0)
Systemische Antihistaminika	7 (9,9)	17 (23,3)
Andere antineoplastische Mittel	8 (11,3)	21 (28,8)
Lipidmodifizierende Mittel	10 (14,1)	22 (30,1)
Einfache ACE-Hemmer	5 (7,0)	14 (19,2)

¹⁾ Stratifizierungsfaktoren. Es ist unklar, warum die Einteilung zur Art der AML, die für die Stratifizierung verwendet wurde, nicht der Einteilung des Prüfpersonals entspricht.

²⁾ Transfusionsabhängigkeit zu Beginn der Studie: Mind. eine Transfusion innerhalb von 8 Wochen (56 Tage) vor Beginn der Studienbehandlung oder der Randomisierung.

Abkürzungen: ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web Response System; MW: Mittelwert; PT: Preferred Term; SAS: Safety Analysis Set; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization.

Protokollverletzungen

Bei 79 Personen (53,4 %) gab es bis zum 01.10.2021 (90-Tage-Follow-up) größere Abweichungen vom Studienprotokoll. Diese waren in beiden Studienarmen ähnlich verteilt: Bei 38 Personen (52,1 %) im Ivosidenib-Arm und 41 (54,7 %) im Kontrollarm. Protokollverletzungen gab es bei 24 Personen (32,9 %) des Ivosidenib-Arms und 28 (37,3 %) des Kontrollarms. Unterschiede zwischen den Gruppen waren bei der Teilnahme an Patientenvisiten erkennbar. Bei 8 Personen (11 %) des Ivosidenib-Arms und 18 (24 %) des Kontrollarms gab es Protokollabweichungen aufgrund fehlender Visiten und Untersuchungen.

Begleitmedikation

Die mediane Beobachtungsdauer der Begleitmedikation betrug im Ivosidenib-Arm 12,7 Monate und im Placebo-Arm 4 Monate (analog zur medianen Beobachtungsdauer der Sicherheitsendpunkte). Die Personen des Ivosidenib-Arms erhielten häufiger virale Impfstoffe (25 % vs. 4,1 %), aber seltener Arzneimittel gegen Verstopfung (48,6 % vs. 74,3 %), motilitätssteigernde gastrointestinale Wirkstoffe (Propulsives, 43,1 % vs. 58,1 %), hochdosierte Diuretika (37,5 % vs. 63,5 %), Zusätze für IV-Lösungen (30,6 % vs. 45,9 %), andere Arzneimittel für obstruktive Atemwegserkrankungen, Inhalationsmittel (8,3 % vs. 23 %), andere Beta-Lactam-Antibiotika (62,5 % vs. 82,4 %) und andere Analgetika und Antipyretika (59,7 % vs. 74,3 %). Außerdem wurden bei den Personen des Ivosidenib-Arms seltener zusätzliche Untersuchungen durchgeführt (37,5 % vs. 59,5 %). Es ist unklar, ob diese Unterschiede einen Effekt auf die Endpunkte haben.

Folgetherapien

In Tabelle 12 sind die nachfolgenden Krebstherapien aufgelistet, die die Studienteilnehmenden bis zum 30.06.2022 erhielten. Eine allogene Stammzelltransplantation (alloHSCT) erhielten 5 Personen (6,8 %) aus dem Ivosidenib-Arm und 2 Personen (2,7 %) aus dem Placebo-Arm.

Tabelle 12: Folgetherapien > 5 %; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.06.2022)

Studie AGILE Folgetherapien > 5 %	Ivosidenib + Azacitidin N = 73 n (%)	Placebo + Azacitidin N = 75 n (%)
Erhalt einer Folgetherapie	19 (26,0)	23 (30,7)
<i>Therapielinie</i>		
Zweitlinie	16 (21,9)	22 (29,3)
Drittlinie	8 (11,0)	3 (4,0)
Viert- und spätere Linie	2 (2,7)	0
<i>Art der Folgetherapien</i>		
BCL2-Inhibitor	5 (6,8)	8 (10,7)
Chemotherapie	8 (11,0)	15 (20,0)
Konditionierung Stammzelltransplantation	5 (6,8)	2 (2,7)
Hypomethylierende Substanzen	4 (5,5)	5 (6,7)
IDH1-Inhibitor	1 (1,4)	4 (5,3)
Immuntherapie	2 (2,7)	0
Andere	3 (4,1)	2 (2,7)
Andere zielgerichtete Therapie	5 (6,8)	0
<i>Wirkstoffe > 15 %</i>		
Antimetaboliten	13 (17,8)	22 (29,3)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	11 (15,1)	13 (17,3)

Abkürzungen: IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; ITT: Intention-to-Treat.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 13 und Abbildung 1 dargestellt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin (Hazard Ratio (HR) = 0,42 (95%-KI: [0,27; 0,65])); $p < 0,0001$). Bei den a posteriori durchgeführten Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben wurden keine statistisch signifikanten Interaktionen festgestellt.

Tabelle 13: Gesamtüberleben; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.06.2022)

Studie AGILE Gesamtüberleben	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate) Median [95%-KI] ¹⁾	29,3 [24,9; 33,1]	26,7 [19,0; 35,7]
Todesfälle, n (%)	37 (50,7)	58 (77,3)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	36 (49,3)	17 (22,7)
Lebend	30 (41,1)	9 (12,0)
Lost-to-Follow-up	0	1 (1,3)
Rückzug der Einverständniserklärung	6 (8,2)	7 (9,3)
Mediane Überlebenszeit (Monate) [95%-KI]	29,3 [13,2; n. e.]	7,9 [4,1; 11,3]
HR [95%-KI], zweiseitiger p-Wert ³⁾	0,42 [0,27; 0,65]; $< 0,0001$	
<i>Überlebensrate (%) [95 %-KI]</i>		
6-Monate-Überlebensrate	73,1 [61,1; 82,0]	53,5 [41,3; 64,1]
12-Monate-Überlebensrate	62,9 [50,4; 73,0]	38,3 [27,0; 49,5]
24-Monate-Überlebensrate	53,1 [40,4; 64,2]	17,4 [8,9; 28,2]

¹⁾ Die Beobachtungsdauer wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durch Tausch von Ereignis und Zensierung bestimmt.

²⁾ Zensierungen: Falls eine Person zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben oder Lost-to-Follow-up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass die Person noch am Leben war.

³⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht schätzbar.

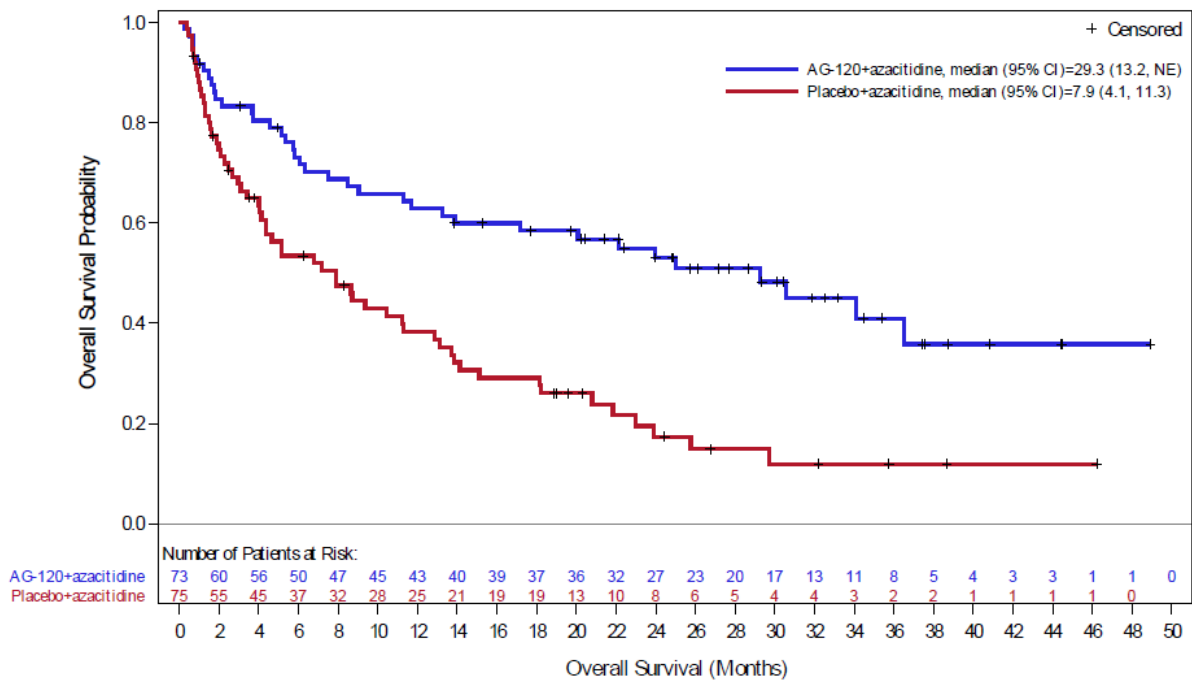


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.06.2022)

3.3 Morbidität

Komplette Remission (ergänzende Darstellung)

Die Ergebnisse zur kompletten Remission sind in Tabelle 14 dargestellt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin (RR = 3,03 [95%-KI: 1,67; 5,50]; $p < 0,0001$).

Tabelle 14: Komplette Remission; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

Studie AGILE Komplette Remission	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74
Personen mit CR, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
RR [95 %-KI], zweiseitiger p-Wert ¹⁾	3,03 [1,67; 5,50]; $< 0,0001$	

¹⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung: „De-novo-Status“ (De-novo-AML; sekundäre AML) und „Geographische Region“ (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

In Tabelle 15 sind die Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustands von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15 abgebildet. Die Reduktion des allgemeinen Gesundheitszustands ist im Ivosidenib-Arm zu Zyklus 2 Tag 15 geringer (-2,1 vs. -6,5), allerdings liegen kein Effektschätzer, Konfidenzintervalle und p-Werte vor, sodass eine Einordnung der Werte nicht möglich ist. Ergebnisse der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten im Placebo-Arm ($< 70\%$) und der großen Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen ($\geq 15\%$) nicht berücksichtigt.

Tabelle 15: Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS; Studie AGILE; ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

Studie AGILE EQ-5D-VAS ¹⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74
Baseline, n (%) MW (SD)	68 (94,4) 63,0 (20,95)	66 (89,2) 62,9 (20,01)
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ MW (SD)	44 (72,1) -2,1 (28,93)	42 (70,0) -6,5 (15,06)

¹⁾ Skala: 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Anteil der Personen, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Personen, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren. Im Ivosidenib-Arm waren noch 61 Personen, im Kontrollarm noch 60 Personen am Leben.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30

In Tabelle 16 sind die Veränderungen der Symptomskalen und der einzelnen Symptom-Items des EORTC QLQ-C30 zu Zyklus 2 Tag 15 gegenüber Baseline dargestellt. Bei „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Appetitverlust“ wurde zu Zyklus 2 Tag 15 ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten von Ivosidenib festgestellt, allerdings war der Effekt bei der vorherigen Messung (Zyklus 2 Tag 1) nicht signifikant. Ergebnisse der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten im Placebo-Arm (< 70 %) und der großen Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen ($\geq 15\%$) nicht berücksichtigt. Da die empfohlene Behandlungsdauer bei 6 Zyklen à 4 Wochen liegt, sind die Analysen zu Zyklus 2 Tag 15 nicht aussagekräftig für die gesamte Behandlungsdauer.

Tabelle 16: Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30; Studie AGILE, ITT-Population
(Datenschnitt: 18.03.2021)

Studie AGILE EORTC QLQ-C30 ¹⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert
Symptomskalen			
Fatigue			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 44,93 (26,71)	66 (89,2) 42,42 (26,86)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) 8,6 (-1,20; 18,49)	42 (70,0) 16,1 (6,13; 26,10)	-7,5 [17,23; 2,29]; 0,13
Schmerz			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 21,26 (28,42)	66 (89,2) 29,29 (31,50)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) -3,5 (-14,39; 7,37)	42 (70,0) 5,8 (-5,28; 16,91)	-9,3 [-19,90; 1,25]; 0,084
Übelkeit und Erbrechen			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 5,56 (12,01)	66 (89,2) 6,06 (16,70)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) 1,8 (-6,34; 9,90)	42 (70,0) 10,8 (2,55; 19,00)	-9,0 [-17,07; -0,92]; 0,029
Einzelne Symptom-Items			
Dyspnoe			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 27,54 (31,29)	66 (89,2) 29,29 (32,82)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) 3,8 (-5,89; 13,55)	42 (70,0) 9,9 (-0,05; 19,86)	-6,1 [-16,47; 4,33]; 0,25

Studie AGILE EORTC QLQ-C30 ¹⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert
Schlaflosigkeit			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 25,60 (29,23)	66 (89,2) 28,28 (28,79)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) 10,1 (-0,73; 21,00)	42 (70,0) 10,6 (-0,55; 21,66)	-0,4 [-11,50; 10,67]; 0,94
Appetitverlust			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 28,02 (32,65)	66 (89,2) 30,30 (31,34)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) -1,0 (-13,05; 11,10)	42 (70,0) 14,9 (2,64; 27,20)	-15,9 [-28,09; -3,70]; 0,011
Obstipation			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 20,29 (24,40)	66 (89,2) 17,68 (23,55)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) 12,0 (0,47; 23,51)	42 (70,0) 20,4 (8,70; 32,10)	-8,4 [-20,10; 3,28]; 0,16
Diarrhö			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 4,35 (11,31)	66 (89,2) 7,07 (17,06)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) 0,4 (-6,81; 7,53)	42 (70,0) 4,9 (-2,45; 12,31)	-4,6 [-11,95; 2,81]; 0,22

¹⁾ Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. der einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik.

²⁾ Anteil der Personen, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Personen, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren. Im Ivosidenib-Arm waren noch 61 Personen, im Kontrollarm noch 60 Personen am Leben.

³⁾ Berechnung anhand eines Mixed-Effects-Modells zur Veränderung gegenüber Baseline mit Baseline-Wert, Behandlungsarm, Zeit, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“) und einer Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit als festem Effekt und Subjekt als zufälligem Effekt. Die unstrukturierte Kovarianzstruktur wird verwendet, um die Kovarianz zwischen zufälligen Effekten zu definieren. Ungeplante Besuche werden aus der Analyse ausgeschlossen.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

3.4 Lebensqualität

Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30

In Tabelle 17 sind die Veränderungen der Funktionsskalen und der globalen Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 von Baseline zu Zyklus 2 Tag 15 abgebildet. Ergebnisse der nachfolgenden Erhebungszeitpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten im Placebo-Arm (< 70 %) und der großen Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen (≥ 15 %) nicht berücksichtigt. Zu Zyklus 2 Tag 15 gab es signifikante Unterschiede zugunsten des Ivosidenib-Arms bei den Skalen „Emotionale Funktion“ und „Kognitive Funktion“, allerdings sind die Unterschiede in der vorherigen Erhebung (Zyklus 2 Tag 1) nicht signifikant. Der signifikante Effekt der globalen Skala zugunsten des Ivosidenib-Arms bestand auch zu Zyklus 2 Tag 1. Da die empfohlene Behandlungsdauer jedoch bei 6 Zyklen à 4 Wochen liegt, sind die Analysen zu Zyklus 2 Tag 15 nicht aussagekräftig für die gesamte Behandlungsdauer.

Tabelle 17: Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30; Studie AGILE, ITT-Population
(Datenschnitt: 18.03.2021)

Studie AGILE EORTC QLQ-C30 ¹⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert
Funktionsskalen			
Körperliche Funktion			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 67,44 (27,88)	66 (89,2) 65,05 (24,31)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) -7,9 (-17,92; 2,14)	42 (70,0) -11,8 (-21,96; -1,61)	3,9 [-5,64; 13,43]; 0,42
Rollenfunktion			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 56,04 (35,24)	66 (89,2) 58,33 (32,72)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) -12,8 (-25,14; -0,49)	42 (70,0) -19,7 (-32,18; -7,18)	6,9 [-5,40; 19,14]; 0,27
Emotionale Funktion			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 73,55 (20,46)	66 (89,2) 77,90 (20,02)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) 0,4 (-7,93; 8,76)	42 (70,0) -8,2 (-16,65; 0,20)	8,6 [0,43; 16,85]; 0,039
Kognitive Funktion			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 79,95 (17,29)	66 (89,2) 86,36 (15,45)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) -2,2 (-11,11; 6,72)	42 (70,0) -12,8 (-21,70; -3,98)	10,6 [2,02; 19,27]; 0,016

Studie AGILE EORTC QLQ-C30 ¹⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert
Soziale Funktion			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 66,18 (31,18)	66 (89,2) 67,42 (29,30)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) -10,8 (-22,21; 0,63)	42 (70,0) -21,0 (-32,59; -9,50)	10,3 [-0,97; 21,48]; 0,073
Globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“			
Baseline, n (%) MW (SD)	69 (95,8) 56,28 (20,88)	66 (89,2) 53,16 (23,19)	-
Veränderung von Baseline bis Zyklus 2 Tag 15, n (%) ²⁾ LS Mean (SE) ³⁾	45 (73,8) -4,8 (-13,50; 3,97)	42 (70,0) -14,8 (-23,75; -5,89)	10,1 [1,43; 18,69]; 0,023

¹⁾ Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Skala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

²⁾ Anteil der Personen, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Personen, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren. Im Ivosidenib-Arm waren noch 61 Personen, im Kontrollarm noch 60 Personen am Leben.

³⁾ Berechnung anhand eines Mixed-Effects-Modells zur Veränderung gegenüber Baseline mit Baseline-Wert, Behandlungsarm, Zeit, Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“) und einer Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit als festem Effekt und Subjekt als zufälligem Effekt. Die unstrukturierte Kovarianzstruktur wird verwendet, um die Kovarianz zwischen zufälligen Effekten zu definieren. Ungeplante Besuche werden aus der Analyse ausgeschlossen.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

3.5 Sicherheit

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse zu den UE, die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder sich bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verschlimmerten, anhand der Sicherheitspopulation dargestellt. Die SUE beinhalten ferner solche Ereignisse, welche > 28 Tage nach der Behandlung auftraten und durch das ärztliche Prüfpersonal als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wurden. Für die Personen unter Placebo, die sich nach der Entblindung für einen Behandlungswechsel entschieden haben, werden nur die Ergebnisse bis zum Cross-over dargestellt.

Die mediane Beobachtungsdauer betrug im Ivosidenib-Arm 12,67 Monate und im Placebo-Arm 4,02 Monate. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen, wurden vom pU für das Dossier Ereigniszeitanalysen durchgeführt für die Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines UE. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis Beendigung der Behandlung auf eigenen Wunsch, Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

SUE, die auf eine Krankheitsprogression eindeutig zurückgeführt werden können, sollen laut Protokoll nicht als UE erfasst werden. Da Krankheitsprogression nur mit Laborparametern definiert wurde und es keine Auflistung von Symptomen gibt, die mit einer Krankheitsprogression in Verbindung stehen können, ist unklar, welche Ereignisse herausgerechnet wurden und ob das ärztliche Prüfpersonal ein einheitliches Vorgehen hatte. Deshalb wurden die Sicherheitsanalysen unter Nichtberücksichtigung von UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, wiederholt. Diese UE waren laut Modul 4 definiert als der PT „Progression einer Erkrankung“ der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Ein UE dieser SOC-Kategorie trat nicht auf. Daher unterscheiden sich die Ergebnisse zu UE mit Herausrechnung der Progressionsereignisse nicht von den Hauptergebnissen.

Bei den Subgruppenanalysen wurden keine signifikanten Interaktionen festgestellt, die über mehrere Kategorien konsistent waren.

Tabelle 18: Zusammenfassung der UE bis zum Datenschnitt am 30.06.2022; Studie AGILE, Sicherheitspopulation vor Cross-over

Studie AGILE Zusammenfassung der UE	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert²⁾³⁾</i>
UE (ergänzend dargestellt)	0,1 [0,0; 0,1]; 71 (98,6)	0,1 [0,0; 0,1]; 74 (100)	0,92 [0,62; 1,37]; -
UE CTCAE-Grad \geq 3	0,5 [0,4; 0,7]; 66 (91,7)	0,5 [0,3; 0,8]; 71 (95,9)	0,81 [0,56; 1,17]; 0,26
SUE	1,6 [0,7; 3,2]; 51 (70,8)	1,4 [1,0; 1,7]; 62 (83,8)	0,72 [0,48; 1,06]; 0,095
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	n. e. [19,2; n. e.]; 26 (36,1)	n. e. [10,8; n. e.]; 21 (28,4)	0,90 [0,48; 1,67]; 0,73
UE, das zum Tod führte	11 (15,3)	23 (31,1)	-

¹⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-log-Transformation analysiert.

²⁾ Alle Ereignisse nach Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.

³⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht schätzbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE und die mediane Zeit bis zum Auftreten sind nach SOC und PT in Tabelle 19 aufgeführt. Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der UE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Behandlung mit Ivosidenib gegenüber einer Behandlung mit Placebo für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie für die PT „Asthenie“, „Ödem peripher“, „Husten“, „Obstipation“, „Appetit vermindert“, „Hypokaliämie“ und „Gewicht erniedrigt“. Signifikante Unterschiede für die Behandlung mit Placebo + Azacitidin gab es bei den PT „Hämatome“ und „Elektrokardiogramm QT-verlängert“. Bei allen anderen UE gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

*Tabelle 19: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$, nach Systemorganklasse und Preferred Term;
Studie AGILE, Sicherheitspopulation vor Cross-over (Datenschnitt: 30.06.2022)*

Studie AGILE UE	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert²⁾³⁾</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,2 [0,1; 0,5]; 61 (84,7)	0,2 [0,1; 0,4]; 65 (87,8)	0,91 [0,62; 1,34]; 0,64
Übelkeit	17,5 [1,1; n. e.]; 32 (44,4)	n. e. [1,8; n. e.]; 29 (39,2)	1,16 [0,69; 1,96]; 0,57
Erbrechen	14,9 [5,2; n. e.]; 30 (41,7)	n. e. [n. e.; n. e.]; 20 (27,0)	1,40 [0,78; 2,52]; 0,26
Diarrhö	32,2 [6,2; n. e.]; 26 (36,1)	14,0 [2,8; n. e.]; 29 (39,2)	0,83 [0,47; 1,45]; 0,51
Obstipation	n. e. [14,0; n. e.]; 24 (33,3)	2,3 [1,1; 13,4]; 39 (52,7)	0,38 [0,22; 0,66]; 0,0004
Abdominalschmerz	n. e. [n. e.; n. e.]; 7 (9,7)	n. e. [12,5; n. e.]; 8 (10,8)	0,66 [0,23; 1,87]; 0,43
Hämorrhoiden	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,2)	0,54 [0,18; 1,68]; 0,28
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1,1 [0,7; 2,0]; 56 (77,8)	1,4 [0,9; 2,2]; 50 (67,6)	1,00 [0,66; 1,50]; 0,99
Anämie	n. e. [12,7; n. e.]; 24 (33,3)	n. e. [4,6; n. e.]; 23 (31,1)	0,81 [0,44; 1,49]; 0,49
Neutropenie	25,0 [6,5; n. e.]; 22 (30,6)	13,4 [11,1; n. e.]; 16 (21,6)	1,04 [0,53; 2,07]; 0,90
Thrombozytopenie	n. e. [21,4; n. e.]; 21 (29,2)	n. e. [12,5; n. e.]; 14 (18,9)	1,19 [0,59; 2,41]; 0,62
Febrile Neutropenie	n. e. [n. e.; n. e.]; 20 (27,8)	9,8 [4,5; n. e.]; 25 (33,8)	0,60 [0,33; 1,10]; 0,097
Leukozytose ⁴⁾	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (11,1)	n. e. [16,6; n. e.]; 2 (2,7)	3,89 [0,82; 18,52]; 0,066
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,8 [0,9; 4,9]; 53 (73,6)	1,1 [0,7; 1,5]; 59 (79,7)	0,68 [0,46; 0,99]; 0,045
Pneumonie	n. e. [n. e.; n. e.]; 17 (23,6)	n. e. [9,3; n. e.]; 24 (32,4)	0,60 [0,32; 1,14]; 0,12

Studie AGILE UE	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert²⁾³⁾</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,8 [0,8; 7,4]; 48 (66,7)	0,9 [0,5; 1,1]; 60 (81,1)	0,63 [0,42; 0,94]; 0,02
Pyrexie	32,1 [11,4; n. e.]; 27 (37,5)	10,8 [2,8; n. e.]; 32 (43,2)	0,66 [0,39; 1,12]; 0,12
Asthenie	n. e. [28,7; n. e.]; 12 (16,7)	9,8 [4,9; n. e.]; 25 (33,8)	0,35 [0,17; 0,73]; 0,0034
Fatigue	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]; 10 (13,5)	0,92 [0,37; 2,27]; 0,86
Ödem peripher	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [8,6; n. e.]; 17 (23,0)	0,36 [0,15; 0,84]; 0,015
Untersuchungen	3,3 [1,1; 22,9]; 38 (52,8)	5,4 [2,2; n. e.]; 30 (40,5)	1,28 [0,77; 2,11]; 0,34
Elektrokardiogramm QT-verlängert ⁴⁾	n. e. [27,2; n. e.]; 16 (22,2)	n. e. [n. e.; n. e.]; 5 (6,8)	2,87 [1,04; 7,94]; 0,034
Verminderte Thrombozytenzahl	n. e. [n. e.; n. e.]; 10 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	1,00 [0,34; 3,00]; 0,99
Neutrophilenzahl vermindert	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]; 5 (6,8)	1,24 [0,39; 3,91]; 0,72
Gewichtsverlust	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]; 12 (16,2)	0,26 [0,08; 0,81]; 0,013
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11,0 [3,5; 21,4]; 38 (52,8)	n. e. [7,9; n. e.]; 19 (25,7)	1,59 [0,88; 2,87]; 0,12
Arthralgie	n. e. [n. e.; n. e.]; 11 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,4)	1,62 [0,49; 5,38]; 0,43
Schmerz in den Gliedmaßen	n. e. [26,4; n. e.]; 11 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,4)	1,50 [0,45; 5,06]; 0,51
Rückenschmerzen	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]; 3 (4,1)	3,13 [0,65; 15,16]; 0,14
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12,6 [1,5; 32,2]; 37 (51,4)	1,2 [0,7; 1,9]; 51 (68,9)	0,54 [0,34; 0,85]; 0,0070
Appetit vermindert	n. e. [32,2; n. e.]; 13 (18,1)	n. e. [8,8; n. e.]; 21 (28,4)	0,44 [0,21; 0,93]; 0,028
Hypokaliämie	n. e. [n. e.; n. e.]; 11 (15,3)	n. e. [5,6; n. e.]; 21 (28,4)	0,47 [0,22; 0,98]; 0,039
Hyponatriämie	n. e. [n. e.; n. e.]; 5 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (10,8)	0,60 [0,20; 1,84]; 0,37
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18,1 [2,2; 25,0]; 37 (51,4)	3,3 [1,3; 7,8]; 42 (56,8)	0,73 [0,45; 1,16]; 0,18
Dyspnoe	n. e. [n. e.; n. e.]; 11 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 10 (13,5)	0,89 [0,36; 2,18]; 0,79
Husten	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,3)	n. e. [10,8; n. e.]; 13 (17,6)	0,31 [0,11; 0,85]; 0,017

Studie AGILE UE	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert²⁾³⁾</i>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14,7 [2,3; n. e.]; 36 (50,0)	17,8 [3,1; n. e.]; 29 (39,2)	1,07 [0,64; 1,79]; 0,80
Juckreiz	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,4)	1,12 [0,32; 3,95]; 0,86
Ausschlag	n. e. [n. e.; n. e.]; 7 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]; 10 (13,5)	0,51 [0,18; 1,43]; 0,19
Erkrankungen des Nervensystems	n. e. [13,9; n. e.]; 27 (37,5)	n. e. [5,8; n. e.]; 21 (28,4)	1,01 [0,56; 1,82]; 0,97
Kopfschmerzen	n. e. [n. e.; n. e.]; 10 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (2,7)	2,72 [0,56; 13,14]; 0,20
Schwindel	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [12,5; n. e.]; 4 (5,4)	1,73 [0,52; 5,73]; 0,37
Gefäßerkrankungen	n. e. [6,7; n. e.]; 26 (36,1)	n. e. [10,5; n. e.]; 19 (25,7)	1,12 [0,61; 2,06]; 0,72
Hämatome	n. e. [n. e.; n. e.]; 10 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	8,49 [1,08; 66,62]; 0,015
Hypertonie	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	1,24 [0,42; 3,59]; 0,70
Psychiatrische Erkrankungen	n. e. [18,7; n. e.]; 22 (30,6)	n. e. [7,9; n. e.]; 20 (27,0)	1,12 [0,59; 2,11]; 0,73
Schlaflosigkeit	n. e. [n. e.; n. e.]; 14 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,2)	1,98 [0,79; 4,96]; 0,14
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n. e. [15,1; n. e.]; 20 (27,8)	18,8 [18,7; n. e.]; 14 (18,9)	1,01 [0,50; 2,06]; 0,97
Herzerkrankungen	n. e. [27,7; n. e.]; 14 (19,4)	17,1 [14,8; n. e.]; 18 (24,3)	0,52 [0,25; 1,11]; 0,085
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. e. [n. e.; n. e.]; 14 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (10,8)	1,34 [0,54; 3,31]; 0,52
Differenzierungssyndrom ⁴⁾	n. e. [n. e.; n. e.]; 10 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	1,65 [0,60; 4,55]; 0,33
Augenerkrankungen	n. e. [n. e.; n. e.]; 12 (16,7)	n. e. [18,1; n. e.]; 7 (9,5)	1,24 [0,45; 3,47]; 0,68
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. e.; n. e.]; 12 (16,7)	n. e. [5,3; n. e.]; 20 (27,0)	0,47 [0,23; 0,98]; 0,039

¹⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-log-Transformation analysiert.

²⁾ Alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.

³⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

⁴⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT sind in Tabelle 20 dargestellt. Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der UE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Behandlung mit Placebo + Azacitidin für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (inkl. PT „Appetit vermindert“).

Tabelle 20: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie AGILE, Sicherheitspopulation vor Cross-over (Datenschnitt: 30.06.2022)

Studie AGILE Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert²⁾³⁾</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1,7 [0,8; 2,8]; 51 (70,8)	1,5 [1,0; 2,4]; 49 (66,2)	0,84 [0,55; 1,28]; 0,42
Anämie	n. e. [n. e.; n. e.]; 19 (26,4)	n. e. [n. e.; n. e.]; 20 (27,0)	0,85 [0,44; 1,65]; 0,63
Neutropenie	25,0 [6,5; n. e.]; 22 (30,6)	13,4 [11,1; n. e.]; 16 (21,6)	1,03 [0,52; 2,06]; 0,92
Thrombozytopenie	n. e. [21,9; n. e.]; 18 (25,0)	n. e. [12,5; n. e.]; 14 (18,9)	1,05 [0,51; 2,16]; 0,91
Febrile Neutropenie	n. e. [n. e.; n. e.]; 20 (27,8)	9,8 [4,5; n. e.]; 25 (33,8)	0,60 [0,33; 1,10]; 0,097
Leukopenie	n. e. [n. e.; n. e.]; 5 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (2,7)	2,34 [0,45; 12,08]; 0,30
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7,1 [1,8; n. e.]; 37 (51,4)	2,3 [1,3; 4,4]; 47 (63,5)	0,69 [0,45; 1,08]; 0,10
Pneumonie	n. e. [n. e.; n. e.]; 16 (22,2)	n. e. [9,3; n. e.]; 22 (29,7)	0,60 [0,31; 1,16]; 0,13
Sepsis	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	0,33 [0,07; 1,61]; 0,15
Untersuchungen	27,2 [18,3; n. e.]; 25 (34,7)	n. e. [8,3; n. e.]; 19 (25,7)	0,93 [0,50; 1,74]; 0,83
Neutrophilenzahl vermindert	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]; 5 (6,8)	1,19 [0,37; 3,81]; 0,78
Elektrokardiogramm QT-verlängert ⁴⁾	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (2,7)	3,04 [0,62; 14,87]; 0,15
Verminderte Thrombozytenzahl	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	1,00 [0,34; 3,00]; 0,99
Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]; 3 (4,1)	0,63 [0,10; 3,75]; 0,61
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. e. [32,0; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]; 15 (20,3)	0,50 [0,21; 1,19]; 0,11
Diarrhö	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	0,17 [0,02; 1,47]; 0,068

Studie AGILE Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert²⁾³⁾</i>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [4,5; n. e.]; 25 (33,8)	0,32 [0,15; 0,68]; 0,0020
Hyponatriämie	n. e. [n. e.; n. e.]; 3 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	0,48 [0,12; 1,93]; 0,29
Hypokaliämie	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]; 7 (9,5)	0,24 [0,05; 1,16]; 0,054
Appetit vermindert	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	0,13 [0,02; 1,08]; 0,026
Erkrankungen des Nervensystems	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	1,01 [0,34; 2,96]; 0,99
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]; 14 (18,9)	0,39 [0,15; 1,03]; 0,051
Pulmonale Embolie	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	1,18 [0,11; 12,30]; 0,89
Herzerkrankungen	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	0,72 [0,22; 2,41]; 0,60
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 13 (17,6)	0,44 [0,16; 1,19]; 0,097
Asthenie	n. e. [n. e.; n. e.]; 0	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	0,00 [0,00; n. e.]; 0,0094
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,4)	0,76 [0,18; 3,10]; 0,70
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,6)	n. e. [18,7; n. e.]; 3 (4,1)	0,82 [0,17; 3,94]; 0,80
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]; 3 (4,1)	1,24 [0,27; 5,65]; 0,78
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]; 5 (6,8)	0,46 [0,11; 1,98]; 0,29
Gefäßerkrankungen	n. e. [n. e.; n. e.]; 5 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (10,8)	0,35 [0,09; 1,33]; 0,11
Hypotonie	n. e. [n. e.; n. e.]; 0	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,4)	0,00 [0,00; n. e.]; 0,042
Psychiatrische Erkrankungen	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,4)	0,21 [0,02; 1,87]; 0,12

¹⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-log-Transformation analysiert.

²⁾ Alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.

³⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

⁴⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE nach SOC und PT werden in Tabelle 21 dargestellt. Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der UE zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Behandlung mit Placebo + Azacitidin in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“.

Tabelle 21: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie AGILE, Sicherheitspopulation vor Cross-over (Datenschnitt: 30.06.2022)

Studie AGILE SUE	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert²⁾³⁾</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19,7 [7,1; n. e.]; 30 (41,7)	2,7 [1,5; 8,8]; 42 (56,8)	0,54 [0,33; 0,87]; 0,01
Pneumonie	n. e. [n. e.; n. e.]; 14 (19,4)	n. e. [9,3; n. e.]; 18 (24,3)	0,63 [0,30; 1,31]; 0,21
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n. e. [n. e.; n. e.]; 21 (29,2)	n. e. [5,8; n. e.]; 22 (29,7)	0,71 [0,38; 1,33]; 0,29
Febrile Neutropenie	n. e. [n. e.; n. e.]; 17 (23,6)	n. e. [5,8; n. e.]; 20 (27,0)	0,63 [0,32; 1,23]; 0,17
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (2,7)	3,02 [0,61; 14,82]; 0,15
Differenzierungssyndrom ⁴⁾	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	5,76 [0,68; 48,52]; 0,07
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (10,8)	0,91 [0,33; 2,53]; 0,85
Pyrexie	n. e. [n. e.; n. e.]; 5 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,4)	1,01 [0,27; 3,83]; 0,98
Erkrankungen des Nervensystems	n. e. [n. e.; n. e.]; 7 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]; 3 (4,1)	1,85 [0,47; 7,28]; 0,37
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n. e. [n. e.; n. e.]; 7 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,2)	0,67 [0,23; 1,97]; 0,47
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. e. [32,0; n. e.]; 5 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (10,8)	0,40 [0,12; 1,34]; 0,13
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (2,7)	1,08 [0,18; 6,68]; 0,93

¹⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-log-Transformation analysiert.

²⁾ Alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.

³⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

⁴⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht schätzbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse und UE von Interesse sind in Tabelle 22 dargestellt. Bei den UE von besonderem Interesse gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei den UE von Interesse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Infektionen. Es ist unklar, warum Infektionen im SAP als UE von Interesse eingestuft wurden, da sie laut Protokoll ein antizipiertes Ereignis darstellen. Schwerwiegende Infektionen sollten nicht als UE gewertet werden. Es ist unklar, warum sie hier aufgeführt wurden und zeigt, dass ebenfalls Ereignisse, die mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen, als UE gewertet wurden.

Tabelle 22: UE von besonderem Interesse und von Interesse; Studie AGILE, Sicherheitspopulation vor Cross-over (Datenschnitt: 30.06.2022)

Studie AGILE UE von besonderem Interesse und von Interesse	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin
	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) ¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) ¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert ²⁾³⁾
UE von besonderem Interesse			
UE von besonderem Interesse, gesamt	n. e. [n. e.; n. e.]; 14 (19,4)	n. e. [19,4; n. e.]; 10 (13,5)	1,17 [0,51; 2,70]; 0,71
SUE von besonderem Interesse, gesamt	n. e. [n. e.; n. e.]; 7 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (2,7)	2,86 [0,58; 14,14]; 0,18
SUE von besonderem Interesse CTCAE-Grad ≥ 3, gesamt	n. e. [n. e.; n. e.]; 10 (13,9)	n. e. [19,4; n. e.]; 7 (9,5)	1,00 [0,37; 2,74]; 1,00
IDH-Differenzierungssyndrom			
CTCAE-Grad ≥ 2	n. e. [n. e.; n. e.]; 10 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,1)	1,65 [0,60; 4,55]; 0,33
SUE	n. e. [n. e.; n. e.]; 6 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	5,76 [0,68; 48,52]; 0,07
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 3 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]; 3 (4,1)	0,82 [0,16; 4,19]; 0,81
QT-Verlängerung			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 9 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]; 3 (4,1)	2,05 [0,53; 7,92]; 0,29
SUE	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	0,41 [0,03; 6,53]; 0,51
Elektrokardiogramm QT-verlängert			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 8 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]; 2 (2,7)	3,04 [0,62; 14,87]; 0,15
Synkope⁴⁾			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	0,41 [0,03; 6,53]; 0,51
SUE	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]; 1 (1,4)	0,41 [0,03; 6,53]; 0,51
Leukozytose			
UE	n. e. [n. e.; n. e.]; 0	n. e. [19,4; n. e.]; 1 (1,4)	0 [0; 0]; 0,16

Studie AGILE UE von besonderem Interesse und von Interesse	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin
	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis (Monate)¹⁾ [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert²⁾³⁾</i>
UE von Interesse			
Blutungen			
UE	21,7 [4,6; n. e.]; 31 (43,1)	17,1 [4,5; n. e.]; 23 (31,1)	1,22 [0,69; 2,17]; 0,49
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 5 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]; 7 (9,5)	0,63 [0,19; 2,10]; 0,45
SUE	n. e. [n. e.; n. e.]; 4 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]; 5 (6,8)	0,73 [0,18; 2,96]; 0,65
Infektionen			
UE	n. e. [10,6; n. e.]; 25 (34,7)	3,8 [1,7; n. e.]; 38 (51,4)	0,48 [0,28; 0,82]; 0,0058
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. [n. e.; n. e.]; 16 (22,2)	n. e. [5,8; n. e.]; 23 (31,1)	0,64 [0,33; 1,23]; 0,18
SUE	n. e. [n. e.; n. e.]; 13 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]; 20 (27,0)	0,61 [0,30; 1,24]; 0,17

¹⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-log-Transformation analysiert.

²⁾ Alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.

³⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

⁴⁾ Synkope gehört zu QT-verlängert.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IDH: Isocitrat-Dehydrogenase; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht schätzbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ivosidenib

Die vorliegende Bewertung von Ivosidenib bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung in Kombination mit Azacitidin. Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Ivosidenib (2 × 250mg-Tabletten), die einmal täglich oral eingenommen werden. Die Behandlung mit Ivosidenib soll an 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 Patientinnen und Patienten mindestens 6 Zyklen lang behandelt werden. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis die Behandlung von der Patientin / dem Patienten nicht mehr vertragen wird. [13]

Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie AGILE vor, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit unbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation eingeschlossen waren, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet waren. Ausschlusskriterien für eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie und somit Einschlusskriterien für die Studie waren Alter (≥ 75 Jahre), ECOG-PS = 2, eine schwere Herz- oder Lungenerkrankung, Kreatinin-Clearance < 45 ml/min und Bilirubin-Werte $> 1,5 \times$ ULN. Jede andere Komorbidität, die das Prüfpersonal als inkompatibel mit einer intensiven Chemotherapie sah, musste vor Teilnahme an der Studie vom Medical Monitor genehmigt werden. Mit Modul 4 des Dossiers legte der pU außerdem Ergebnisse für eine Subpopulation vor, bei der die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu den Kriterien noch Komorbiditäten aufweisen mussten. Da diese sogenannte „adaptierte AML-Population“ mehr als 80 % der Gesamtpopulation umfasst, werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt (siehe Kapitel 2.4).

Die Anwendung von Ivosidenib in der Studie AGILE stimmt mit der empfohlenen Anwendung gemäß Fachinformation überein.

Die Studie AGILE ist eine multizentrische Studie, 64,2 % der Studienzentren liegen in Westeuropa, Israel oder Australien. Es haben sich 7 deutsche Studienzentren beteiligt, die insgesamt 12 Personen (8,1 %) behandelt haben. Von diesen waren 9 Personen (12,3 %) im Ivosidenib-Arm und 3 (4 %) im Placebo-Arm. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.2 Design und Methodik der Studie

Zusammenfassung des Studiendesigns

Bei der Studie AGILE handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Azacitidin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „De-novo-Status“ (De-novo-AML; sekundäre AML) und „Geographische Region“ (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt) im Verhältnis 1:1. Die Patientinnen und Patienten sollten die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin bzw. Placebo + Azacitidin mindestens 6 Zyklen à 4 Wochen durchführen. Die Behandlung erfolgte bis zur Entstehung eines Rezidivs, einer Krankheitsprogression, der Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rück-

nahme der Einwilligungserklärung, Protokollverletzung oder Studienende. Der primäre Endpunkt wurde im Laufe der Studie von „Gesamtüberleben“ zu „Ereignisfreies Überleben“ geändert (siehe Kapitel 2.3). Diese Änderung führte zu einer Fallzahlreduktion von 392 auf 200 Personen. Weitere Endpunkte waren „Tumoransprechen“, „Transfusionsfreiheit“, „Krankheitssymptomatik“ und „Lebensqualität“ mittels der Skalen des EORTC QLQ-C30, „Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ und „Unerwünschte Ereignisse“.

Die Rekrutierung wurde nach einer Empfehlung des IDMC, die durch die FDA gestützt wurde, frühzeitig beendet (Datenschnitt: 18.03.2021). Es erfolgte eine Entblindung des Prüfpersonals und der Patientinnen und Patienten; somit konnten die Personen des Kontrollarms in den Ivosidenib-Arm wechseln (Cross-over). Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurden neben dem 1. Datenschnitt auch Ergebnisse des 90-Tage-Follow-up-Datenschnitts (01.10.2021) und einer Langzeitbeobachtung (Datenschnitt: 30.06.2022) ausgewertet. Für den Langzeitdatenschnitt liegen Ergebnisse für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Transfusionsfreiheit“ und „Unerwünschte Ereignisse“ vor. Das Ende der Studie ist für Juni 2024 geplant.

Studienpopulation

Zu Studienbeginn

Die Studienpopulation bestand aus 148 Personen, wovon 73 Personen zum Ivosidenib-Arm und 75 Personen zum Placebo-Arm randomisiert wurden. Die Teilnehmenden waren in beiden Gruppen im Median 76 Jahre alt, allerdings war im Ivosidenib-Arm die Altersspanne schmäler als im Placebo-Arm (58–84 Jahre vs. 45–94 Jahre). Im Ivosidenib-Arm waren mehr Männer als Frauen vertreten (57,5 % vs. 42,5 %), während die Verteilung im Placebo-Arm ausgeglichen war (50,7 % vs. 49,3 %). Im Ivosidenib-Arm hatten 19,2 % einen ECOG-PS von 0, 43,8 % von 1 und 37 % von 2; im Placebo-Arm hatten 13,3 % einen ECOG-PS von 0, 57,7 % von 1 und 32 % von 2. Der zytogenetische Risikostatus war bei 4,1 % der Personen des Ivosidenib-Arms günstig, bei 67,1 % intermediär und bei 21,9 % ungünstig; in der Placebo-Gruppe war er bei 9,3 % günstig, bei 56 % intermediär und bei 26,7 % ungünstig. Etwas mehr als die Hälfte aller Personen beider Gruppen hat innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn eine Transfusion erhalten.

Die Personen in der Ivosidenib-Gruppe hatten zu Studienbeginn seltener allgemeine Beschwerden, Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums sowie psychiatrische Störungen (Unterschiede ≥ 10 %). Sie erhielten seltener einfach lipidmodifizierende Mittel, systemische Antihistaminika, einfache ACE-Hemmer, (andere) Analgetika und Antipyretika sowie (andere) antineoplastische Mittel (Unterschiede ≥ 10 %). Es ist unklar, ob die Personen der Ivosidenib-Gruppe weniger Komorbiditäten aufwiesen als die der Placebo-Gruppe und welchen Effekt das auf das Verzerrungspotential hat.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nur gering bzgl. des De-novo-Status und der geographischen Region, da diese beiden Merkmale die Stratifizierungsvariablen waren. Unterschiede in den anderen Faktoren, wie oben beschrieben, könnten zufallsbedingt aufgetreten sein.

Im Studienverlauf

Die mediane Behandlungsdauer lag im Ivosidenib-Arm bei 10,81 Monaten und im Placebo-Arm bei 3,19 Monaten. Nach der Entblindung entschieden sich 5 Personen des Placebo-Arms in den Ivosidenib-Arm zu wechseln. Bei ihnen wurden UE und verabreichte Transfusionen nur bis zum Cross-over erfasst. Es liegen keine Daten vor, wie lange sie bereits im Placebo-Arm waren. Es wird davon ausgegangen, dass die wenigen Wechsel in die Ivosidenib-Gruppe keinen großen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Auch während der Behandlungsphase lagen Unterschiede bzgl. der Begleitmedikation vor. Die Personen der Ivosidenib-Gruppe erhielten seltener Arzneimittel gegen Verstopfung (48,6 % vs. 74,3 %), motilitätssteigernde gastrointestinale Wirkstoffe („Propulsives“, 43,1 % vs. 58,1 %), hochdosierte Diuretika (37,5 % vs. 63,5 %), Zusätze für IV-Lösungen (30,6 % vs. 45,9 %), andere Arzneimittel für obstruktive Atemwegserkrankungen, Inhalationsmittel (8,3 % vs. 23 %), andere Beta-Lactam-Antibiotika (62,5 % vs. 82,4 %) und andere Analgetika und Antipyretika (59,7 % vs. 74,3 %). Die Personen des Ivosidenib-Arms erhielten häufiger virale Impfstoffe (25 % vs. 4,1 %). Somit haben die Personen der Placebo-Gruppe trotz kürzerer Beobachtungsdauer vermutlich mehr Begleitmedikation erhalten, als die der Ivosidenib-Gruppe. Es ist unklar, ob die Unterschiede einen Effekt auf die Endpunkte haben.

Die vermehrte Einnahme anderer Analgetika und Antipyretika von Personen der Placebo-Gruppe bestand bereits zu Studienbeginn. Außerdem bewerten die Personen der Placebo-Gruppe ihre Schmerzen auf der entsprechenden Symptomskala des EORTC QLQ-C30 zu Studienbeginn im Durchschnitt 8 Punkte höher als die der Ivosidenib-Gruppe (29 vs. 21 Punkte).

Die Personen des Placebo-Arms haben auf der einen Seite häufiger Visiten verpasst (24 % vs. 11 %), auf der anderen wurden häufiger zusätzliche Untersuchungen durchgeführt (59,5 % vs. 37,5 %). Insbesondere vor dem Hintergrund der deutlich kürzeren medianen Behandlungsdauer der Placebo-Gruppe ist fraglich, ob diese Unterschiede zufällig oder aufgrund eines schlechteren Gesundheitszustands entstanden sind. Es ist unklar, ob diese verschiedenen Parameter in Beziehung stehen und welchen Einfluss sie auf die erhobenen Endpunkte, insbesondere die unerwünschten Ereignisse haben.

Bewertung des Verzerrungspotentials und Aussagekraft der Studienergebnisse

Das Verzerrungspotential der Studie AGILE wird bedingt durch die frühzeitige Entblindung des Prüfpersonals, der Patientinnen und Patienten sowie der Studienauswerter auf Studienebene als unklar bewertet. Es lagen außerdem zu Studienbeginn bei den Personen des Placebo-Arms verschiedene Begleiterkrankungen häufiger vor als bei denen des Ivosidenib-Arms. Es ist unklar, welchen Effekt das auf das Verzerrungspotential hat.

Aufgrund der Reduzierung der benötigten Fallzahlen durch die Änderung des primären Endpunkts sowie aufgrund des vorzeitigen Rekrutierungsstopps, besteht eine eingeschränkte Ergebnissicherheit. Es besteht das Risiko einer Überschätzung der Effekte aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie [7].

4.3 Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin bei unklarem Verzerrungspotential vor. Die mediane Überlebenszeit lag im Ivosidenib-Arm bei 29,3 Monaten und im Placebo-Arm bei 7,9 Monaten (HR = 0,42 (95%-KI: [0,27; 0,65]); $p < 0,0001$). Es wird davon ausgegangen, dass der Wechsel von 5 Personen der Placebo-Gruppe in die Ivosidenib-Gruppe keinen großen Einfluss auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“ hat.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu „Ereignisfreies Überleben“, „Tumoransprechen“, „Transfusionsfreiheit“, „Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ und „Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ vor.

Abweichend von der Einschätzung des pU wurden der primäre Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ sowie die sekundären Endpunkte „Tumoransprechen“ (Komplette Remission) und „Transfusionsfreiheit“ aufgrund fehlender Patientenrelevanz und/oder unzureichender Validität ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet.

Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten „Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ und „Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wurden in der Nutzenbewertung dargestellt. Abweichend von der Einschätzung des pU wurden die Ereigniszeitanalysen zu den Skalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS aufgrund der inadäquaten Operationalisierung des Response-Kriteriums nicht herangezogen. Bei der Responderanalyse wurde nicht nur eine Verschlechterung um 10 bzw. 15 Punkte als Ereignis gewertet, sondern ebenfalls das Ereignis „Tod“. Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand können somit nicht unabhängig von dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ betrachtet werden und sind daher für die Bewertung der Morbidität nicht geeignet.

Deshalb wurde in der Nutzenbewertung für die Auswertung der Skalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-VAS die mittlere Veränderung zu Baseline abgebildet. Aufgrund geringer Rücklaufquoten zu späteren Erhebungszeitpunkten (< 70 %) und großer Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (> 15 %) konnten nur Werte bis Zyklus 2 Tag 15 für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Die Auswertung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS erfolgte deskriptiv. Es lagen keine Effektschätzer vor, sodass eine Bewertung der Daten nicht möglich ist. Bei den Skalen des EORTC QLQ-C30 wurde die Mittelwertdifferenz mittels eines Mixed-Effects-Modells berechnet. Zu beachten ist, dass der Anteil fehlender Werte zu Zyklus 2 Tag 15 in beiden Studienarmen mit bis zu 30 % im Kontrollarm bzw. bis zu 26,2 % im Interventionsarm hoch war.

Da zur Krankheitssymptomatik (mittels EORTC QLQ-C30) und zum Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS) lediglich Daten zu Zyklus 2 Tag 15 vorliegen und dies deutlich unter der empfohlenen Behandlungsdauer von 6 Zyklen à 4 Wochen liegt, sind die Ergebnisse nicht aussagekräftig für die gesamte Behandlungsdauer und weisen zudem ein hohes Verzerrungspotential auf. Daher ist eine Einschätzung zum Effekt von Ivosidenib auf die Morbidität anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU Daten zu dem krebspezifischen Morbiditäts- und Lebensqualitäts-Fragebogen EORTC QLQ-C30 vor.

Es gelten die gleichen Einschränkungen wie die, die zum EORTC QLQ-C30 unter „Morbidität“ beschrieben wurden. Daher ist eine Einschätzung zum Effekt von Ivosidenib auf die Lebensqualität nicht möglich.

4.6 Sicherheit

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

Die mediane Beobachtungszeit für die Sicherheitsendpunkte betrug im Ivosidenib-Arm 12,67 Monate und im Placebo-Arm 4,02 Monate. Aufgrund der großen Unterschiede bei der medianen Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen, wurde zur Beurteilung der Effekte das Hazard Ratio der Ereigniszeitanalysen abgebildet.

Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte erfolgte für die ersten 39 Monate der Studie verblindet. Nach dem frühzeitigen Rekrutierungsstopp wurden die Behandlungspersonen und die Studienteilnehmenden am 30.07.2021 entblindet und ein Cross-over in den Ivosidenib-Arm war möglich. Von den 5 Personen, die in den Ivosidenib-Arm wechselten, wurden nur die UE bis zum Cross-over festgehalten. Die darauffolgende offene Studienphase betrug insgesamt 11 Monate.

Aufgrund der Entblindung im Laufe der Studie wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse zu den UE als unklar bewertet.

Auf aggregierter Ebene zeigte sich bei der Zeit bis zum Auftreten von schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Ivosidenib- und Placebo-Arm (Tabelle 18). Bei der medianen Zeit bis zum Auftreten von UE auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für einzelne SOC und PT.

Laut SAP sollten antizipierte SUE (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Infektionen), welche mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen, nicht als SUE erfasst werden. Insgesamt ist unklar, inwieweit erkrankungsbezogene Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung sich hinreichend sicher von UE im vorliegenden Anwendungsgebiet abgrenzen lassen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE und in die vorliegenden Auswertungen eingingen.

Im EPAR wird das häufig beobachtete Risiko einer QT-Verlängerung als größtes Risiko beschrieben, da es bei der Hälfte der Fälle hochgradig ist und mit einem potentiellen Risiko für ventrikuläre Arrhythmien verbunden ist. Außerdem wird die hohe Inzidenz des Differenzierungssyndroms genannt. Insgesamt wird die Nutzen-Schaden-Bilanz von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin von der EMA positiv bewertet.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Ivosidenib ist in Kombination mit Azacitidin zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. Die Nutzenbewertung von Ivosidenib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie AGILE, einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Azacitidin bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. Die Patientinnen und Patienten sollten die Behandlung mindestens 6 Zyklen à 4 Wochen durchführen. Behandlungsende war die Entstehung eines Rezidivs oder einer Krankheitsprogression, die Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Protokollverletzung oder Studienende. Nach einem frühzeitigen Rekrutierungsstopp aufgrund einer Empfehlung des IDMC, wurde die Studie am 30.07.2021 nach mehr als 3 Jahren entblindet. Die Erhebung des Gesamtüberlebens und der unerwünschten Ereignisse erfolgte bis zum 30.06.2022. Die Studie wird voraussichtlich im Juni 2024 beendet.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Ivosidenib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie AGILE

Studie AGILE Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	Ivosidenib + Azacitidin N = 73			Placebo + Azacitidin N = 75			Wirkstoff vs. Komparator HR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	Effekt
	N ¹⁾	Ereignisse, n (%)	Mediane Zeit bis Ereignis [95%-KI]	N ¹⁾	Ereignisse, n (%)	Mediane Zeit bis Ereignis [95%-KI]		
Mortalität								
Gesamtüberleben	73	37 (50,7)	29,3 [13,2; n. e.]	75	58 (77,3)	7,9 [4,11; 11,3]	0,42 [0,27; 0,65]; < 0,0001	↑
Sicherheit³⁾								
UE CTCAE-Grad ≥ 3	72	66 (91,7)	0,5 [0,4; 0,7]	74	71 (95,9)	0,5 [0,3; 0,8]	0,81 [0,56; 1,17]; 0,26	↔
SUE	72	51 (70,8)	1,6 [0,7; 3,2]	74	62 (83,8)	1,4 [1,0; 1,7]	0,72 [0,48; 1,06]; 0,095	↔
UE, das zum Abbruch d. Studien- medikation führte	72	26 (36,1)	n. e. [19,2; n. e.]	74	21 (28,4)	n. e. [10,8; n. e.]	0,90 [0,48; 1,67]; 0,73	↔

- ¹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.
- ²⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.
- ³⁾ Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Für den Placebo-Arm erfolgte eine Zensurierung bei Behandlungswechsel. Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht schätzbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Bundesärztekammer (BÄK).** Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung [online]. Berlin (GER): BÄK; 2020. [Zugriff: 20.09.2023].
URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
2. **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al.** Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-4649.
3. **Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-447.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Tibsovo (International non-proprietary name ivosidenib): European public assessment report EMEA/H/C/005936/0000 [online]. 23.02.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 17.07.2023].
URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); version 3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 21.09.2023]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, Beratungsanforderung 2022-B-019 [unveröffentlicht]. 13.04.2022.
7. **Guyatt GH, Briel M, Glasziou P, Bassler D, Montori VM.** Problems of stopping trials early. *BMJ* 2012;344:e3863.
8. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; S3-Leitlinie, Langversion 1.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-054OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.09.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.
9. **Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al.** Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2022;386(16):1519-1531.
10. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute myeloid leukemia; version 4. 2023 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2023. [Zugriff: 19.09.2023]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).
URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.

11. **Röllig C, Ayuk FA, Braess J, Heuser M, Manz MG, Passweg J, et al.** Akute Myeloische Leukämie (AML) [online]. Last Update 08.2023. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2023. [Zugriff: 19.09.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
12. **Servier Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 a: Ivosidenib (Tibsovo), 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; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 13.07.2023.
13. **Servier Deutschland.** Tibsovo 250 mg Filmtabletten [online]. 05.2023. Berlin. [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. **Servier Pharmaceuticals.** A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study of AG-120 in combination with azacitidine in subjects ≥ 18 years of age with previously untreated acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation (AGILE); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 03.11.2021.
15. **Servier Pharmaceuticals.** A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study of AG-120 in combination with azacitidine in subjects ≥ 18 years of age with previously untreated acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation (AGILE); clinical study report [unveröffentlicht]. 08.12.2021.
16. **Servier Pharmaceuticals.** A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study of AG-120 in combination with azacitidine in subjects ≥ 18 years of age with previously untreated acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation (AGILE); ergänzende Unterlagen eingereicht am 21.08.2023 [unveröffentlicht].
17. **Servier Pharmaceuticals.** A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study of AG-120 in combination with azacitidine in subjects ≥ 18 years of age with previously untreated acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation (AGILE); QOL statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 08.12.2021.
18. **Servier Pharmaceuticals.** A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study of AG-120 in combination with azacitidine in subjects ≥ 18 years of age with previously untreated acute myeloid leukemia with an IDH1 mutation (AGILE); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 12.05.2021.

Anhang

Ereignisfreies Überleben

Tabelle 24: Ereignisfreies Überleben (primärer Endpunkt); Studie AGILE, ITT-Population
(Datenschnitt: 18.03.2021)

Studie AGILE ¹⁾ Ereignisfreies Überleben	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74
Beobachtungsdauer für EFS (Monate)	k. A.	k. A.
Personen mit einem EFS-Ereignis, n (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Nicht-Erreichen einer CR innerhalb von 24 Wochen	42 (58,3)	59 (79,7)
Rezidiv	3 (4,2)	2 (2,7)
Tod	1 (1,4)	1 (1,4)
Zensierungen, n (%)	26 (36,1)	12 (16,2)
Zensierungsgründe, n (%)		
CR innerhalb 24 Wochen u. Beginn einer Folgetherapie	1 (1,4)	0
CR innerhalb 24 Wochen u. Rückzug der Einverständniserklärung	2 (2,8)	0
CR innerhalb 24 Wochen u. kein Rezidiv oder Tod während der Nachbeobachtung	20 (27,8)	5 (6,8)
Behandlung ≤ 24 Wochen u. CR noch nicht erreicht ²⁾	3 (4,2)	7 (9,5)
Mediane ereignisfreie Zeit (Monate) [95%-KI] ¹⁾	0,03 [0,03; 11,01]	0,03 [n. e.; n. e.]
HR [95 %-KI]; zweiseitiger p-Wert ²⁾	0,33 [0,16; 0,69]; 0,0023	

¹⁾ Das Ergebnis der medianen ereignisfreien Zeit der primären Analyse ist stark bestimmt durch die Festlegung des Zeitpunkts eines Nicht-Erreichens einer CR (Tag 1 der Randomisierung) und daher nicht sinnvoll interpretierbar.

²⁾ Wurden zum Datum der Randomisierung zensiert.

³⁾ HR basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht schätzbar.

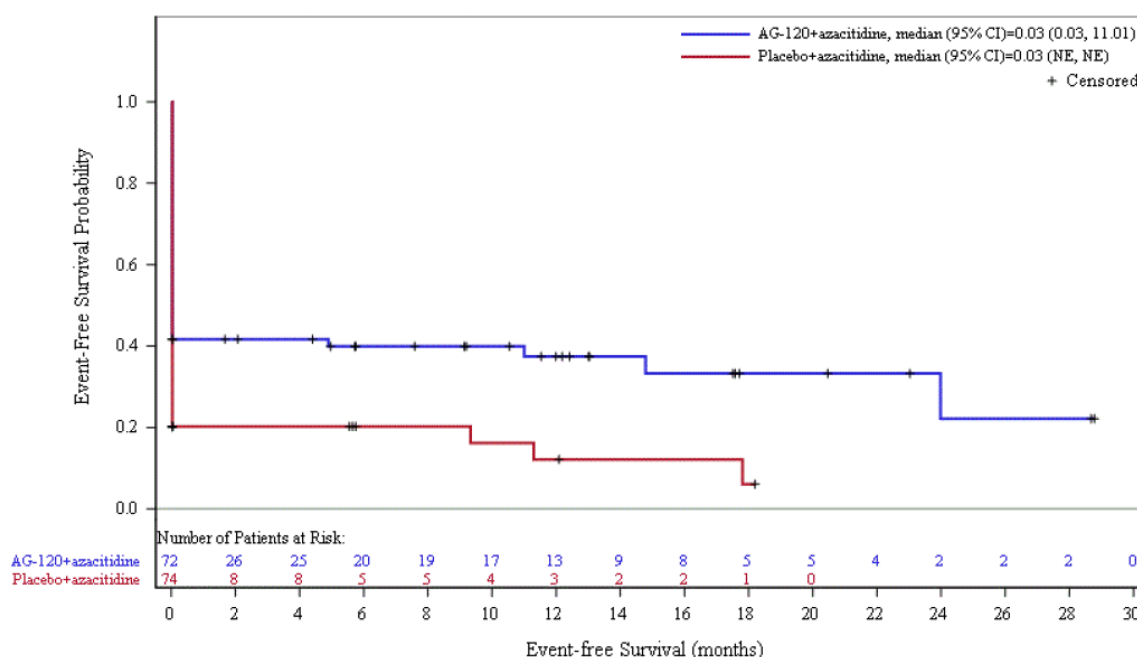


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben; Studie AGILE, ITT-Population
(Datenschnitt: 18.03.2021)

Das Ergebnis der EFS-Sensitivitätsanalyse, bei der alle Rezidive oder Todesfälle als Ereignis gewertet wurden, unabhängig davon ob das Rezidiv oder der Tod nach ≥ 2 fehlenden Tumorbewertungen oder dem Beginn einer Folgetherapie beobachtet wurde, ist mit der primären Analyse identisch.

Für die EFS-Sensitivitätsanalyse, in der für Studienteilnehmende, die bis Woche 24 keine CR erreichten, der Ereigniszeitpunkt mit Woche 24 oder Behandlungsende, je nachdem was zuerst eintrat, definiert war, wurde ein HR von 0,45 (95%-KI: [0,29; 0,71]; einseitiger p-Wert 0,0002) berichtet. Die mediane ereignisfreie Zeit betrug im Interventionsarm 5,7 Monate (95%-KI: [5,2; 5,7]) und im Kontrollarm 3,0 Monate (95%-KI: [1,9; 4,6]).

Transfusionsfreiheit

Tabelle 25: Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 30.06.2022)

Studie AGILE Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen ¹⁾²⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
Personen mit Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen, n (%)	34 (46,6)	16 (21,3)
RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾	2,08 [1,27; 3,40]; 0,002	
Zensierungen, n (%) ⁴⁾	39 (53,4)	59 (78,7)
Personen, die mind. 24 Wochen beobachtet wurden und keine Transfusionsfreiheit erreicht haben	k. A.	k. A.
Personen, die aufgrund eines frühzeitigen Behandlungsabbruchs die 24 Wochen nicht erreicht haben (aufgrund Krankheitsprogression, Rezidiv, Tod)	k. A.	k. A.
Personen, die aufgrund des Datenschnitts die 24 Wochen nicht erreicht haben	k. A.	k. A.

¹⁾ Transfusionsfreiheit nach Baseline ist definiert als ein Zeitraum von mindestens 24 Wochen ohne Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusion nach Beginn der Studienbehandlung und am oder vor dem Ende der Studienbehandlung + 28 Tage oder dem Fortschreiten der Krankheit, einem bestätigten Rückfall, dem Tod oder dem Stichtag, je nachdem was früher eintritt.

²⁾ Diese Analyse wurde post hoc für Modul 4 des Dossiers berechnet.

³⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach „De-novo-Status“ (De-novo-AML; sekundäre AML) und „Geographische Region“ (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

⁴⁾ Zensierung: Wenn der Bewertungszeitraum zu kurz ist und keine Transfusion innerhalb des Bewertungszeitraums oder keine Transfusionsunabhängigkeit (< 168 Tage) vorliegt, wird die Person am frühesten Datum des Behandlungsendes + 28 Tage oder des Fortschreitens der Krankheit oder des bestätigten Rückfalls oder des Todes oder des Datenstichtags zensiert. Wenn kein Studienmedikament eingenommen wurde, wird die Person zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.