

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

Wirkstoff: Ivosidenib

Dossierbewertung vom 16. Oktober 2023

Datum des Amendments: 20. Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Hintergrund.....	6
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse	7
4.1 Verzerrungspotential der PRO-Instrumente.....	7
4.2 Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS.....	8
4.3 Krankheitssymptomatik und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30	8
4.4 Transfusionsfreiheit	12
5 Zusammenfassung.....	13
Referenzen	14
Anhang	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verzerrungspotential der Endpunkte „Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ „Gesundheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ und „Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30“ in der Studie AGILE	7
Tabelle 2: Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	8
Tabelle 3: Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	8
Tabelle 4: Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	10
Tabelle 5: Transfusionsfreiheit \geq 24 Wochen; Studie AGILE (Datenschnitt: 30.06.2022).....	12

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum EQ-5D-VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Fatigue), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	15
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Schmerz), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	16
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Übelkeit/Erbrechen), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	16
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	17
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Appetitlosigkeit), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	17
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Verstopfung), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	18
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Diarrhö), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	18
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	19
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	19
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	20
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	20
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	21
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)	21

Abkürzungsverzeichnis

AML	Akute myeloische Leukämie
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
KI	Konfidenzintervall
N	Anzahl
PRO	Patient-Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 13. Juli 2023 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie AGILE für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, 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 Nutzenbewertung wurde am 16. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 27. November 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Nachbewertung der mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten ergänzenden Auswertungen zu den Endpunkten „Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS“, „Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ und „Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30“. Des Weiteren wurde um eine Bewertung der nachgereichten Informationen zur Transfusionsfreiheit gebeten.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 06.11.2023 und am 30.11.2023 durch den pU nachgereichten Analysen zur Krankheitssymptomatik und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und zum Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS nachbewertet sowie nachgereichte Informationen zur Transfusionsfreiheit abgebildet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ivosidenib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahmen des pU vom 06.11.2023 und vom 30.11.2023 inkl. statistische Outputs zu den Ereigniszeitanalysen der Patient-Reported Outcomes (PRO) [2,3,4]
- Herstellerdossier [1]
- Studienbericht [5,6,7,8]

4 Ergebnisse

Der pU reichte mit den schriftlichen Stellungnahmen neue Analysen zu den PRO-Instrumenten EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module) und EQ-5D-VAS (Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension) sowie weiterführende Informationen zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ ein.

4.1 Verzerrungspotential der PRO-Instrumente

Bei den nachgereichten Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-C30 und zur EQ-5D-VAS wurde nur eine Verschlechterung und nicht der Tod als Ereignis gewertet. Daher können die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“ und „Lebensqualität“ unabhängig vom Endpunkt „Gesamtüberleben“ betrachtet werden und sind für die Bewertung der Morbidität und Lebensqualität geeignet. Aufgrund der angepassten Operationalisierung erfolgt eine Neubewertung des Verzerrungspotentials.

Tabelle 1: Verzerrungspotential der Endpunkte „Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ „Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ und „Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30“ in der Studie AGILE

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
„Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“	ja	nein ¹⁾	nein	ja ²⁾³⁾	hoch
„Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ und „Lebensqualität“ mittels EORTC QLQ-C30“	ja	nein ¹⁾	nein	ja ²⁾³⁾	hoch

¹⁾ Ab Zyklus 3 gibt es niedrige Rücklaufquoten in mind. einem Behandlungsarm (< 70 %) und/oder große Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Armen (≥ 15 %).

²⁾ Zu Studienbeginn lagen bei den Personen des Placebo-Arms verschiedene Begleiterkrankungen häufiger vor als bei den Personen des Ivosidenib-Arms (u. a. allgemeine Beschwerden, Infektionen, Stoffwechselerkrankungen, Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums, psychiatrische Störungen). Es ist unklar, welchen Effekt die Unterschiede auf das Verzerrungspotential der Endpunkte „Gesundheitszustand“ und „Lebensqualität“ haben.

³⁾ Möglichkeit der informativen Zensurierung nach Progress, niedrige Rücklaufquoten zum Behandlungsende und zur 4-Wochen-Nachbeobachtung (< 40%).

Abkürzungen: 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.

4.2 Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ reichte der pU Ereigniszeitanalysen ein, bei denen eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ein Ereignis darstellt.

Tabelle 2: Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

Studie AGILE EQ-5D-VAS Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Verschlechterung \geq 15 Punkte)	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	26 (36,1)	35 (47,3)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	46 (63,9)	39 (52,7)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	n. a. [1,9; n. a.]	1,7 [1,1; 8,4]
Hazard Ratio [95 %-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,60 [0,35; 1,02]; 0,06	

¹⁾ Verschlechterung \geq 15 Punkte.

²⁾ Nach Behandlungsende wurden die Patientinnen und Patienten noch 4 Wochen nachbeobachtet. Personen ohne Verschlechterung des PRO werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert. Personen ohne PRO-Messung zu Studienbeginn werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Personen ohne PRO-Messung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Baseline zensiert.

³⁾ Ereigniszeitanalyse war nicht präspezifiziert.

⁴⁾ Hazard Ratio basierend auf Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). Zweiseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem zweiseitigen Log-Rank-Test.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PRO: Patient-Reported Outcome.

4.3 Krankheitssymptomatik und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30

Für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30“ und „Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30“ reichte der pU Ereigniszeitanalysen ein, bei denen eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ein Ereignis darstellt.

Tabelle 3: Krankheitssymptomatik mittels EORTC QLQ-C30; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

Studie AGILE EORTC QLQ-C30 ¹⁾ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Verschlechterung \geq 10 Punkte) ²⁾³⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74
Fatigue		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	42 (58,3)	46 (62,2)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	30 (41,7)	28 (37,8)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	1,1 [0,7; 2,1]	1,0 [0,7; 1,4]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,81 [0,51; 1,26]; 0,34	

Studie AGILE EORTC QLQ-C30¹⁾ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Verschlechterung \geq 10 Punkte)²⁾³⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74
Schmerz		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	37 (51,4)	34 (45,9)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	35 (48,6)	40 (54,1)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	2,3 [1,6; 10,1]	1,9 [1,2; 4,3]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,91 [0,56; 1,47]; 0,69	
Übelkeit und Erbrechen		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	37 (51,4)	33 (44,6)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	35 (48,6)	41 (55,4)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	1,5 [1,0; 16,7]	1,5 [1,0; 13,4]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	1,04 [0,64; 1,70]; 0,88	
Dyspnoe		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	30 (41,7)	32 (43,2)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	42 (58,3)	42 (56,8)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	21,5 [1,1; n. a.]	2,2 [1,5; 5,6]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,91 [0,54; 1,54]; 0,72	
Schlaflosigkeit		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	42 (58,3)	33 (44,6)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	30 (41,7)	41 (55,4)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	1,5 [1,0; 3,7]	4,0 [1,6; 6,2]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	1,37 [0,85; 2,22]; 0,20	
Appetitverlust		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	36 (50,0)	39 (52,7)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	36 (50,0)	35 (47,3)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	1,9 [1,0; n. a.]	1,4 [1,0; 2,1]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,75 [0,46; 1,22]; 0,24	

Studie AGILE EORTC QLQ-C30¹⁾ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Verschlechterung \geq 10 Punkte)²⁾³⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74
Obstipation		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	32 (44,4)	37 (50,0)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	40 (55,6)	37 (50,0)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	7,0 [1,6; 19,3]	1,4 [0,6; 3,8]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,53 [0,31; 0,89]; 0,016	
Diarrhö		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	23 (31,9)	25 (33,8)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	49 (68,1)	49 (66,2)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	20,4 [7,7; n. a.]	6,2 [3,8; n. a.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,69 [0,38; 1,25]; 0,22	

¹⁾ Verschlechterung \geq 10 Punkte.

²⁾ Ereigniszeitanalyse wurde im PRO-spezifischen SAP beschrieben.

³⁾ Nach Behandlungsende wurden die Patientinnen und Patienten noch 4 Wochen nachbeobachtet. Personen ohne Verschlechterung des PRO werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert. Personen ohne PRO-Messung zu Studienbeginn werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Personen ohne PRO-Messung nach Baseline werden zum Zeitpunkt der Baseline zensiert.

⁴⁾ Hazard Ratio basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PRO: Patient-Reported Outcome; SAP: Statistischer Analyseplan.

**Tabelle 4: Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30; Studie AGILE, ITT-Population
(Datenschnitt: 18.03.2021)**

Studie AGILE EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Verschlechterung \geq 10 Punkte)²⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74
Körperliche Funktion		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	45 (62,5)	44 (59,5)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	27 (37,5)	30 (40,5)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	1,0 [0,6; 1,9]	1,4 [1,0; 2,2]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	1,13 [0,72; 1,77]; 0,60	

Studie AGILE EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (Verschlechterung \geq 10 Punkte)²⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74
Rollenfunktion		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	43 (59,7)	43 (58,1)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	29 (40,3)	31 (41,9)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	1,1 [1,0; 1,6]	1,4 [1,1; 2,0]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	1,05 [0,67; 1,63]; 0,84	
Emotionale Funktion		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	33 (45,8)	42 (56,8)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	39 (54,2)	32 (43,2)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	9,9 [1,4; 15,7]	1,4 [1,0; 3,7]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,58 [0,35; 0,96]; 0,03	
Kognitive Funktion		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	40 (55,6)	43 (58,1)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	32 (44,4)	31 (41,9)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	1,4 [0,7; 7,0]	1,4 [1,0; 1,9]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,84 [0,53; 1,34]; 0,47	
Soziale Funktion		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	44 (61,1)	44 (59,5)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	28 (38,9)	30 (40,5)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	1,0 [0,6; 1,5]	1,2 [0,7; 1,4]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	1,11 [0,71; 1,73]; 0,65	
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität		
Verschlechterung ¹⁾ , n (%)	42 (58,3)	36 (48,6)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	30 (41,7)	38 (51,4)
Datum der letzten PRO-Beurteilung, bei der das Symptom bewertet werden konnte	k. A.	k. A.
Datum der Randomisierung oder Baseline-Datum	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Verschlechterung, Monate ¹⁾³⁾ [95%-KI]	1,3 [0,9; 2,1]	1,5 [1,0; 7,5]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	1,11 [0,69; 1,78]; 0,66	

- 1) Verschlechterung ≥ 10 Punkte.
- 2) Ereigniszeitanalyse wurde im PRO-spezifischen SAP beschrieben.
- 3) Nach Behandlungsende wurden Patientinnen und Patienten noch 4 Wochen nachbeobachtet. Personen ohne Verschlechterung des PRO werden zum Zeitpunkt der letzten PRO-Erhebung zensiert. Personen ohne PRO-Messung zu Studienbeginn werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Personen ohne PRO-Messung nach der Baseline werden zum Zeitpunkt der Baseline zensiert.
- 4) Hazard Ratio basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung („De-novo-Status“ und „Geographische Region“). P-Wert basierend auf zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PRO: Patient-Reported Outcome; SAP: Statistischer Analyseplan.

4.4 Transfusionsfreiheit

Für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ reichte der pU Informationen zur Anzahl der Personen nach, die eine Auswertungsperiode von mindestens 24 Wochen hatten.

Tabelle 5: Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen; Studie AGILE (Datenschnitt: 30.06.2022)

Studie AGILE Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen bei Personen mit ≥ 24-Wochen-Auswertungsperiode¹⁾	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
Personen mit ≥ 24 -Wochen-Auswertungsperiode, n (%)	45 (61,6)	25 (33,3)
Personen mit Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen	34 (75,6)	16 (64,0)
Personen ohne Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen	11 (24,4)	9 (36,0)
Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert ²⁾	k. A. ²⁾	

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⁾ Der pU legt keine Effektschätzer vor. Eigene, unstratifizierte Berechnung mittels R-Paket „epitools“ ergeben ein Relatives Risiko von 1,18 (95%-KI: [0,84; 1,65]) und einen p-Wert (Chi-Quadrat-Test) von 0,31.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahmen reichte der pU Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-C30 und zur EQ-5D-VAS nach, für eine Verschlechterung um 10 bzw. 15 Punkte. Die Operationalisierung der Endpunkte wird als adäquat angesehen. Das Verzerrungspotential wird als hoch bewertet, da die Personen des Placebo-Arms zu Studienbeginn vermutlich mehr Begleiterkrankungen aufwiesen und es unklar ist, welchen Effekt diese Unterschiede auf den Gesundheitszustand, die Krankheitssymptomatik und die Lebensqualität haben; außerdem besteht ein Risiko für informierte Zensierungen. Darüber hinaus besteht aufgrund des vorzeitigen (ungeplanten) Erhebungsendes eine eingeschränkte Ergebnissicherheit. Die Ereigniszeitanalysen zeigten einen signifikanten Vorteil zugunsten von Ivosidenib bei den Skalen „Emotionale Funktion“ (HR: 0,58 (95%-KI: [0,35; 0,96]; $p = 0,033$)) und „Obstipation/Verstopfung“ (HR: 0,53 (95%-KI: [0,31; 0,89]; $p = 0,016$)), bei allen anderen Skalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ reichte der pU Informationen zur Anzahl der Personen nach, die eine Auswertungsperiode von mindestens 24 Wochen hatten. Der Anteil an Personen mit einer Auswertungsperiode von mindestens 24 Wochen war mit 62 % im Ivosidenib-Arm deutlich höher als im Placebo-Arm mit 33 %. Innerhalb der Personen mit einer Auswertungsperiode von mindestens 24 Wochen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Relativen Risiko eine Transfusion zu erhalten. Da bei dieser Analyse nicht die ITT-Population herangezogen wurde, sondern nur die Personen, die mindestens 24 Wochen beobachtet wurden, stellt die Analyse einen Bruch der Randomisierung dar und es besteht ein hohes Verzerrungspotential.

Referenzen

1. **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-Induktionstherapie nicht geeignet sind; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 13.07.2023. [Zugriff: 11.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6850/2023_07_13_Modul4A_Ivosidenib.pdf.
2. **Servier Deutschland.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Ivosidenib/Tibsovo [unveröffentlicht]. 30.11.2023.
3. **Servier Deutschland.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Ivosidenib/Tibsovo [unveröffentlicht]. 06.11.2023.
4. **Servier Deutschland.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Ivosidenib/Tibsovo; Nachreichung inkl. statistische Outputs zu den Ereigniszeitanalysen der PROs [unveröffentlicht]. 06.11.2023.
5. **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.
6. **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.
7. **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.
8. **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

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

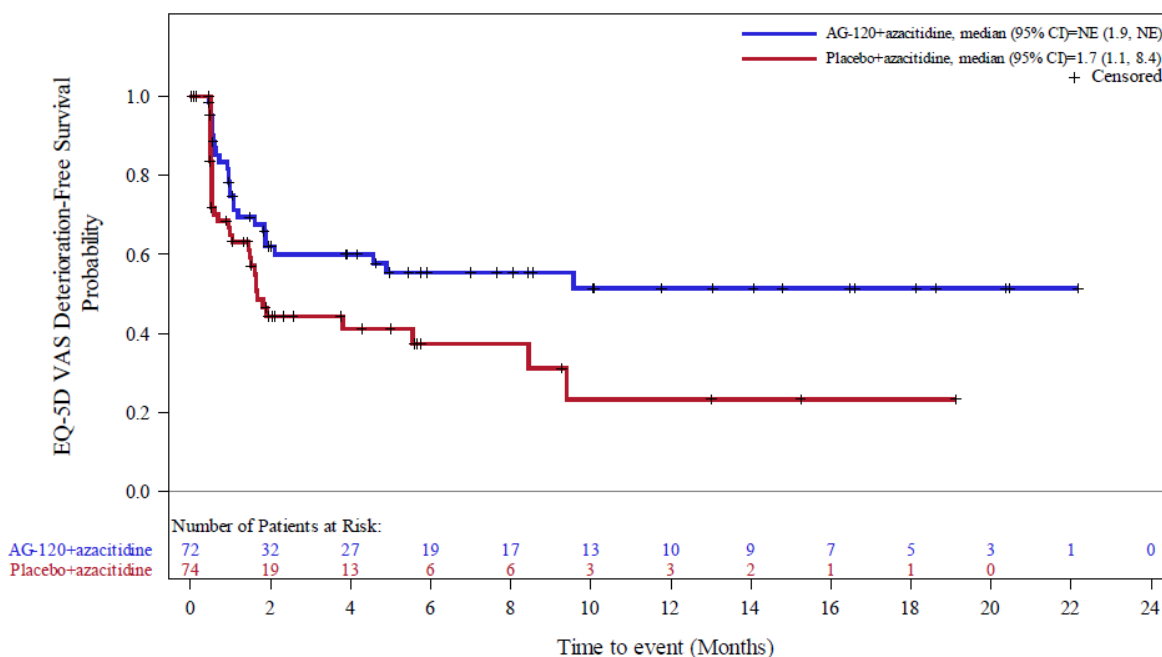


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum EQ-5D-VAS, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

Krankheitssymptomatik und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30

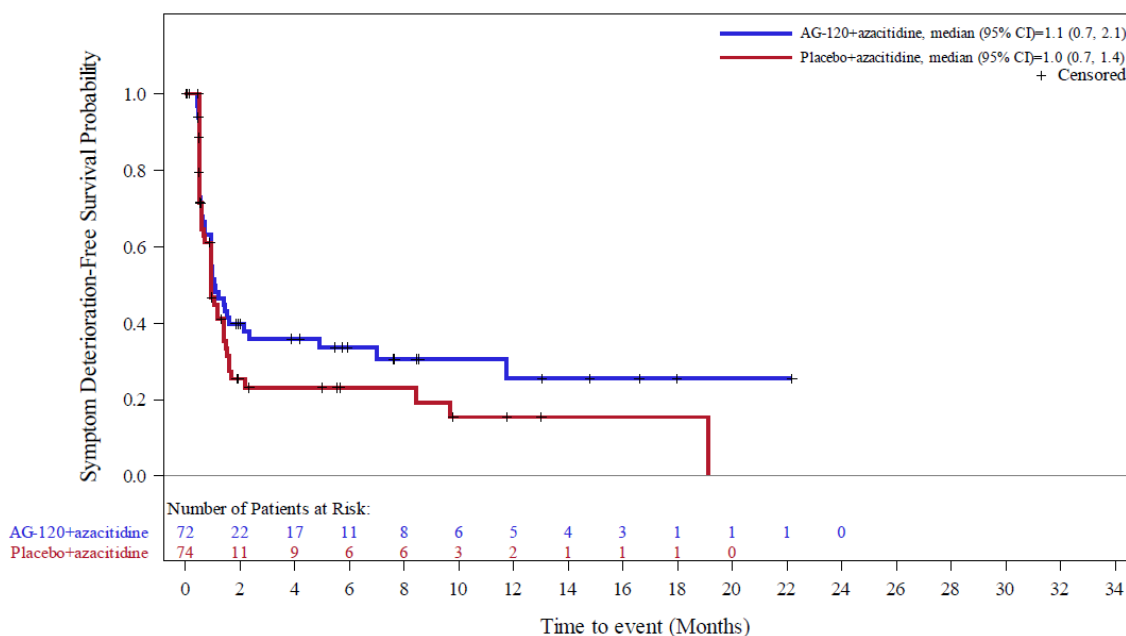


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Fatigue), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

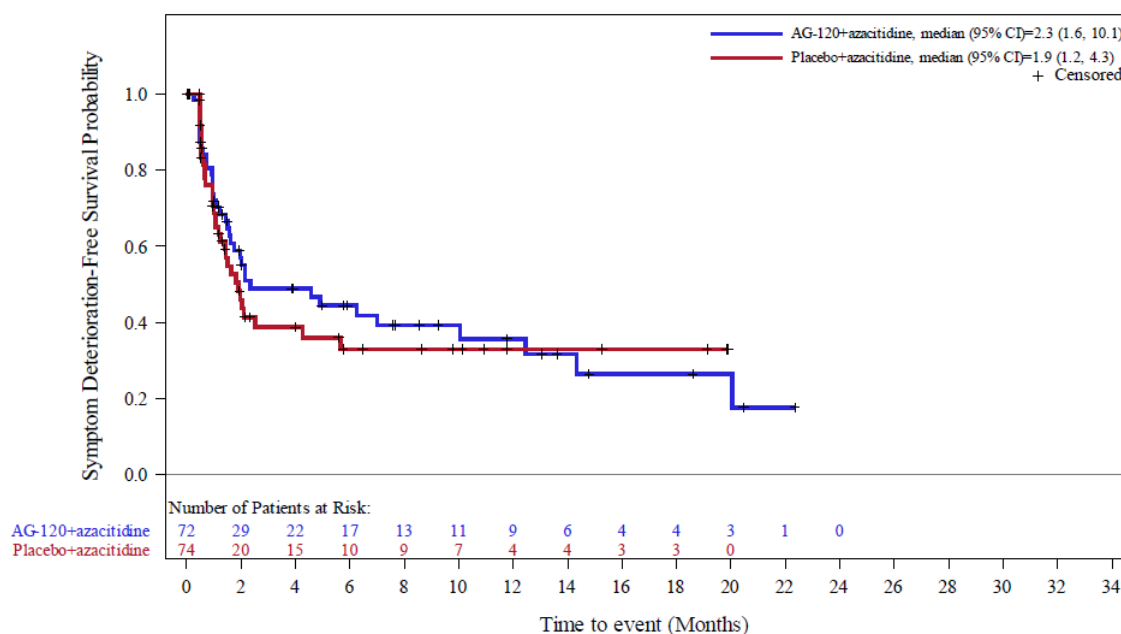


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Schmerz), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

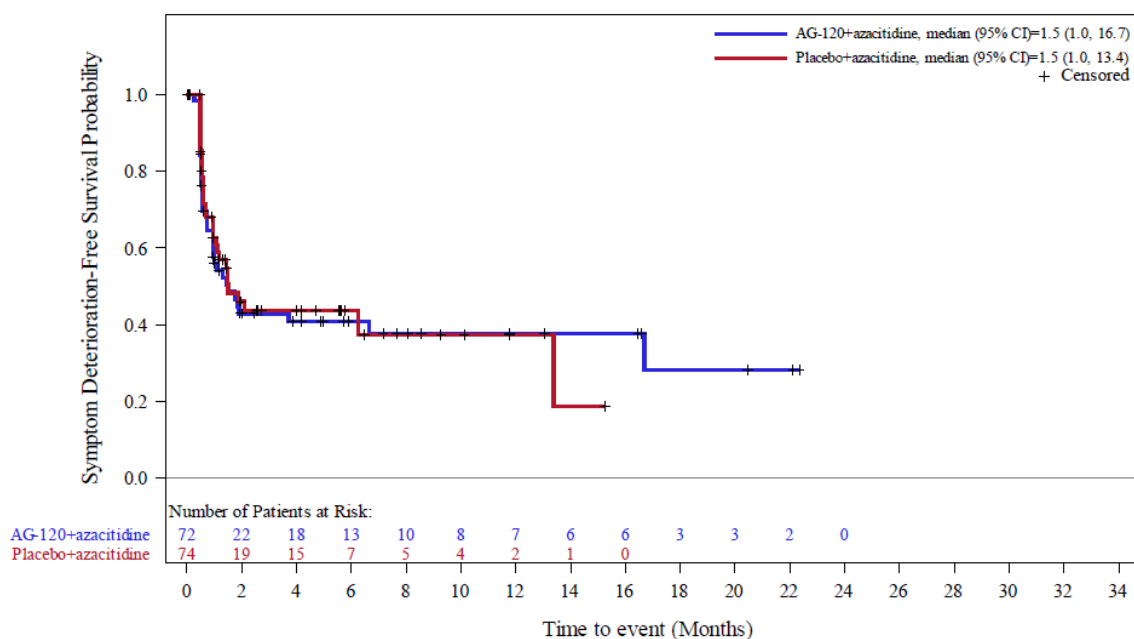


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Übelkeit/Erbrechen), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

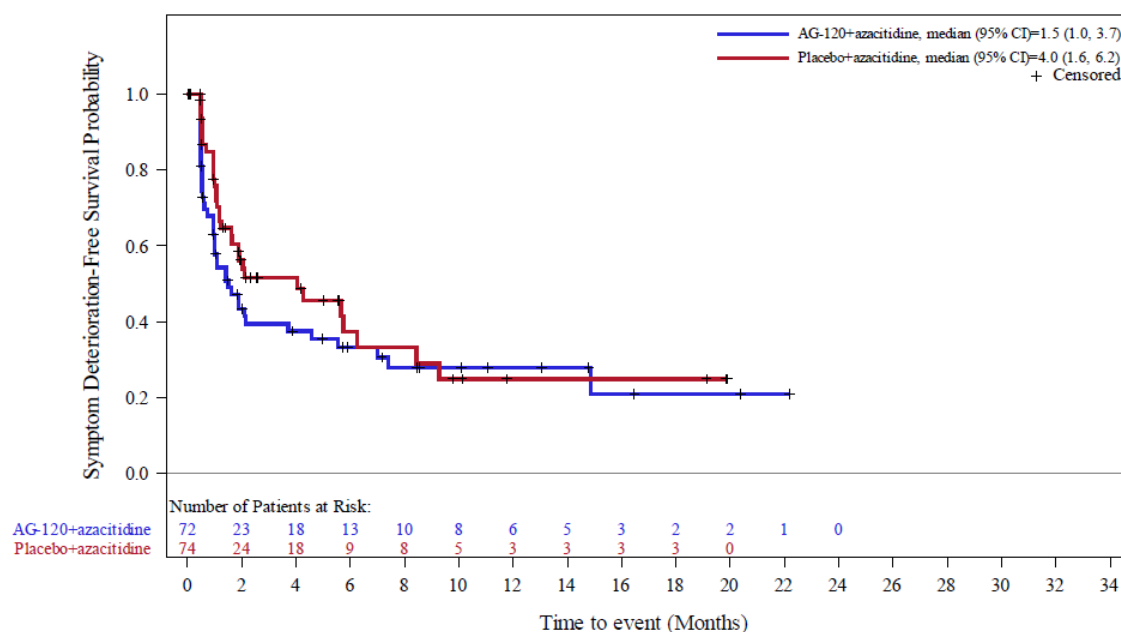


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

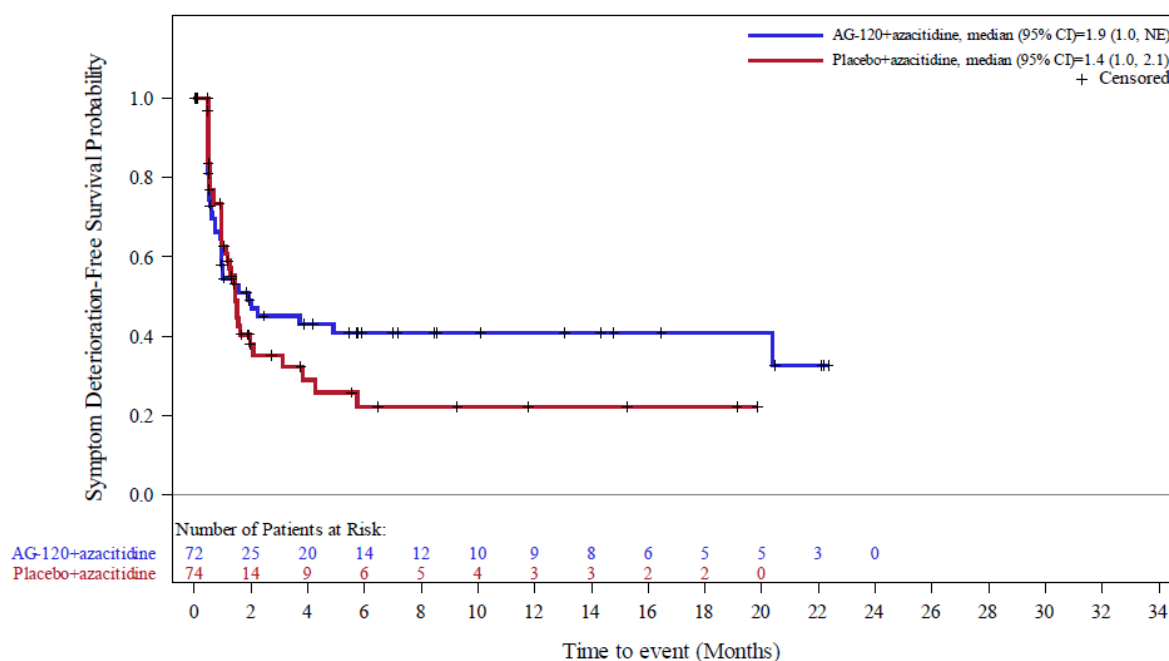


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Appetitlosigkeit), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

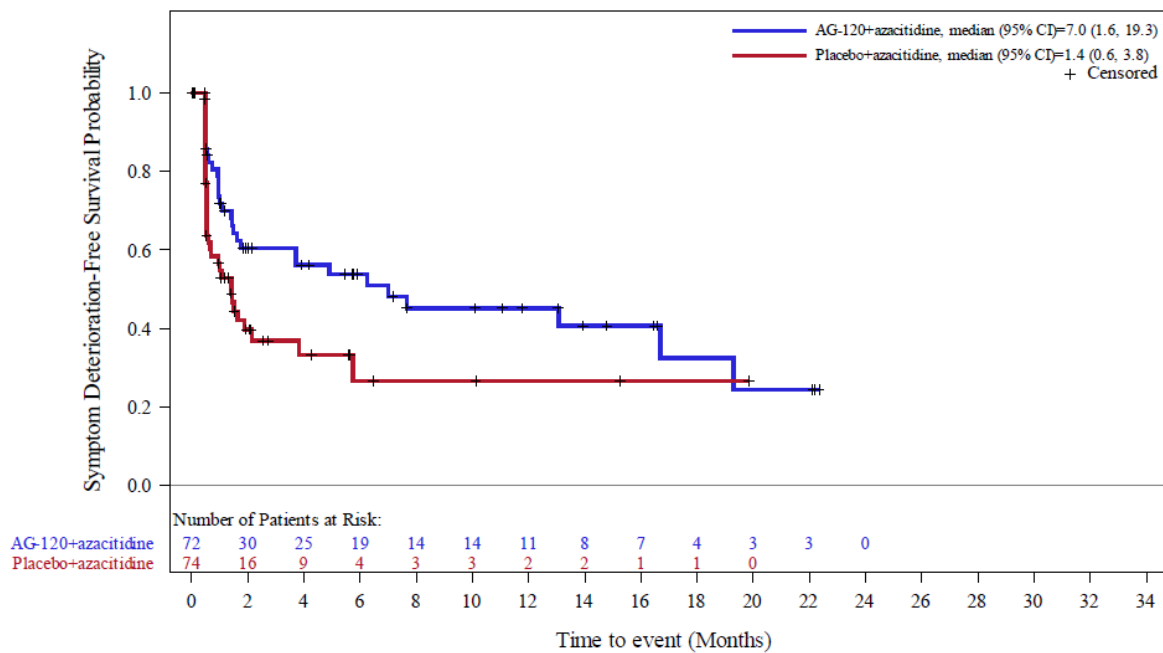


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Verstopfung), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

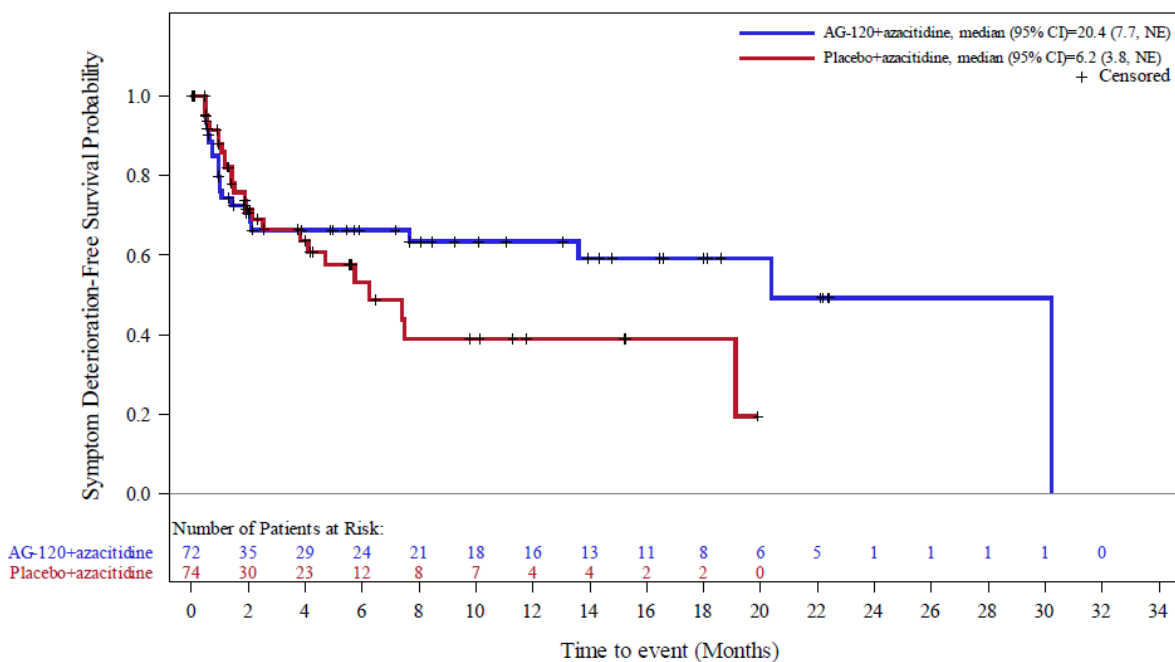


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Diarrhö), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30

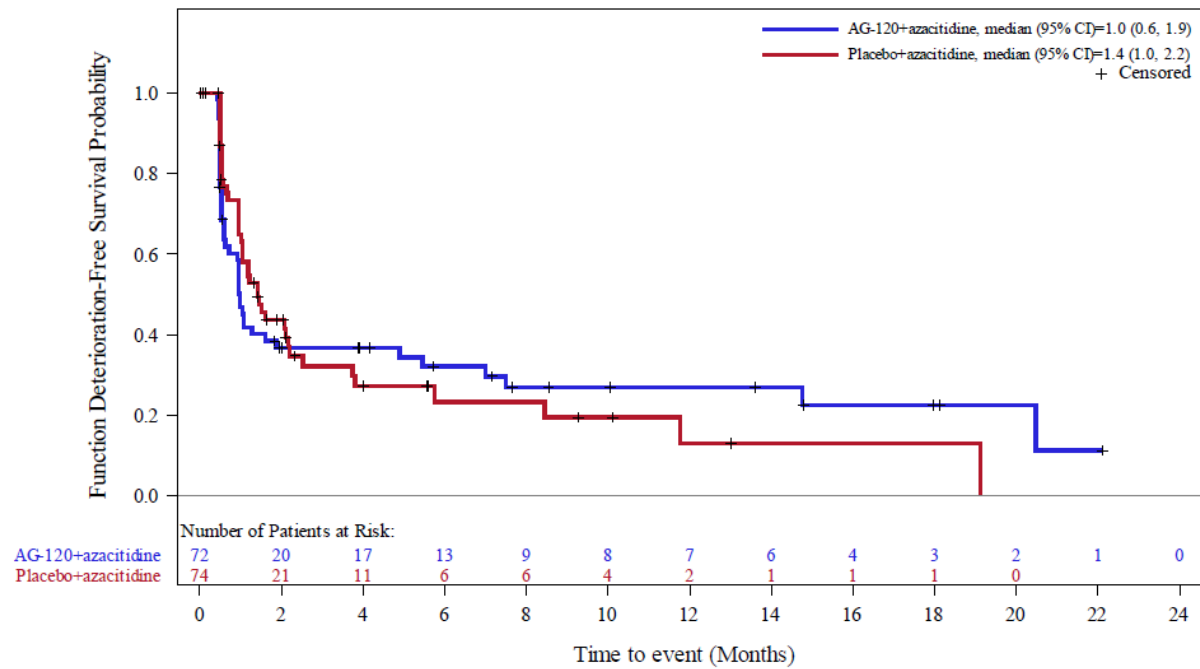


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Körperliche Funktion), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

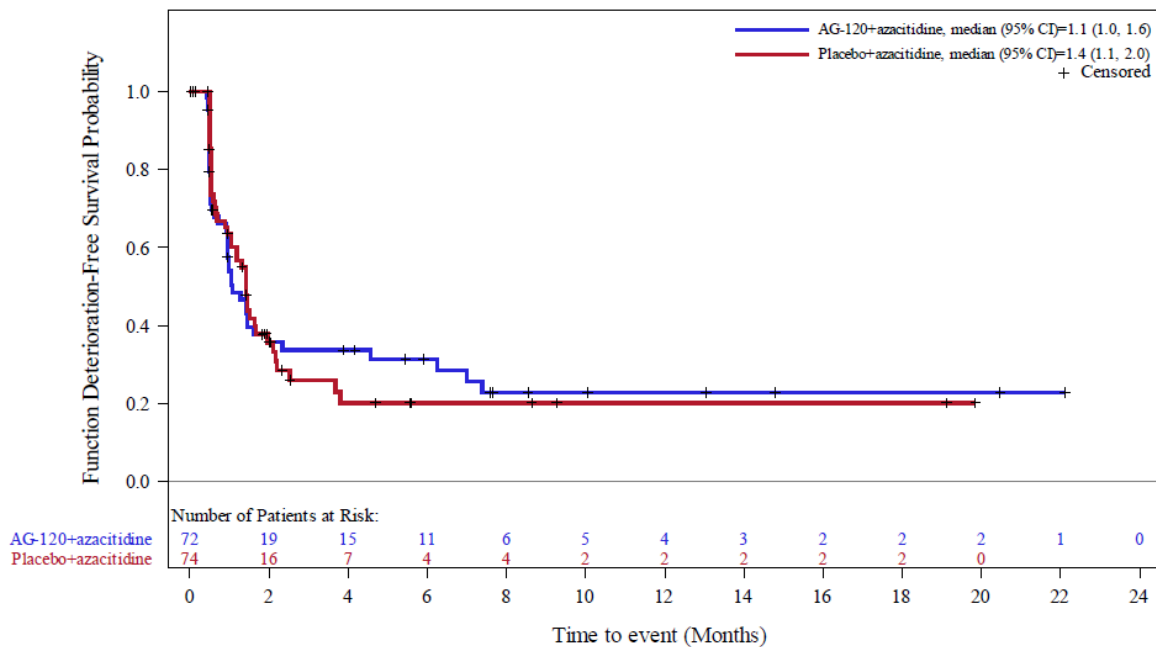


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

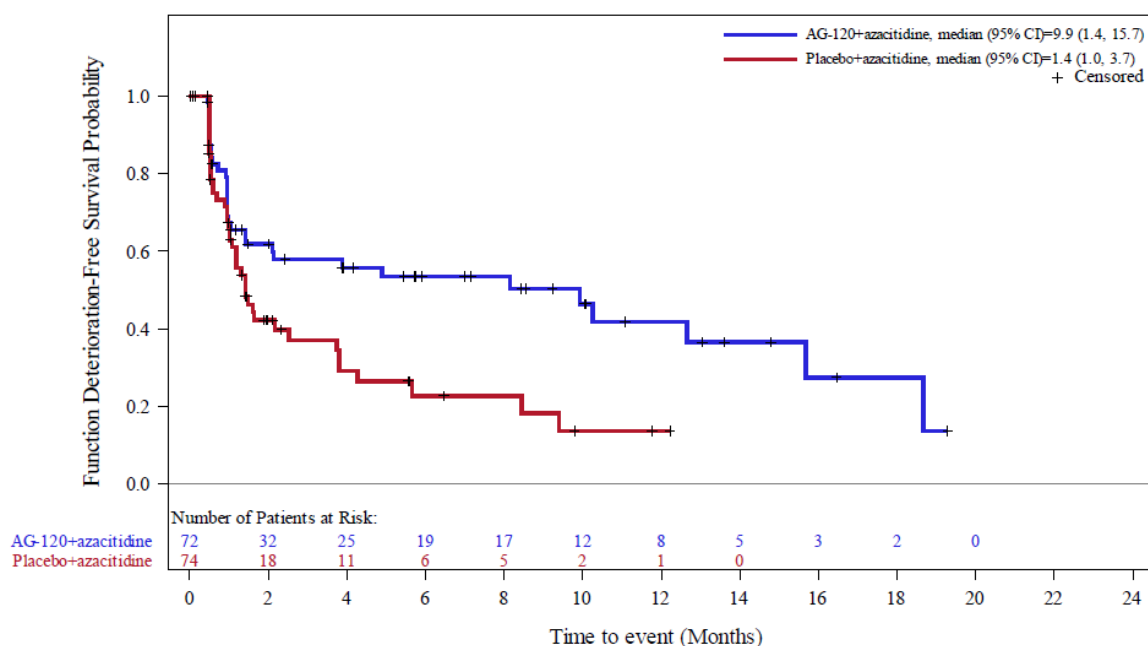


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

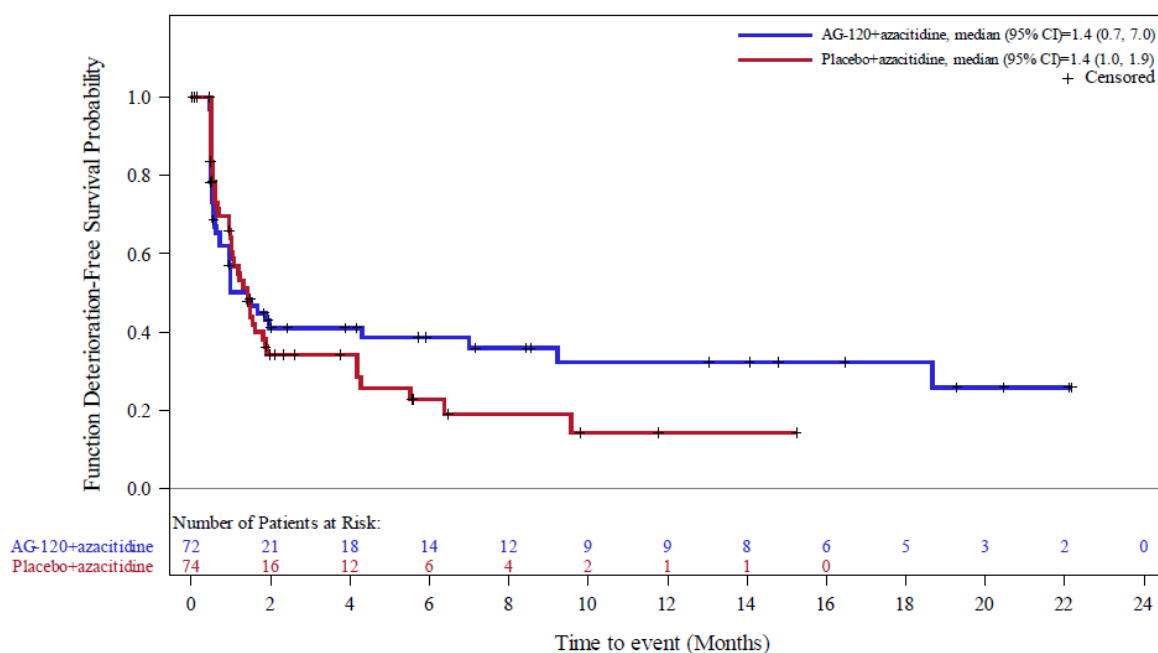


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

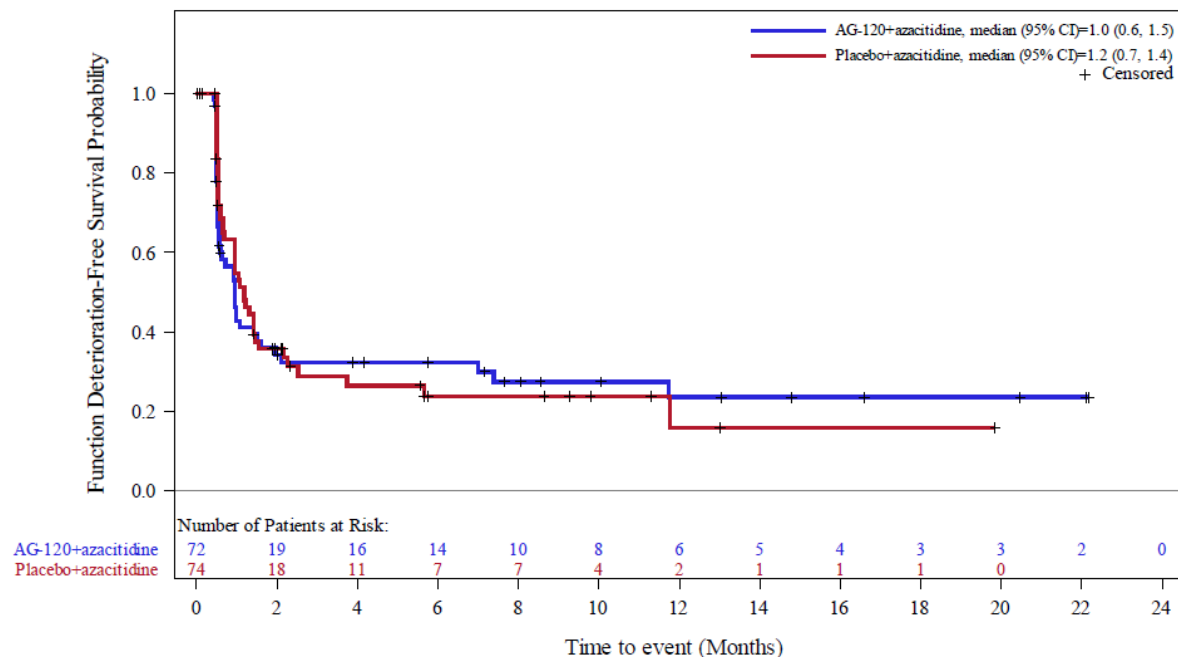


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)

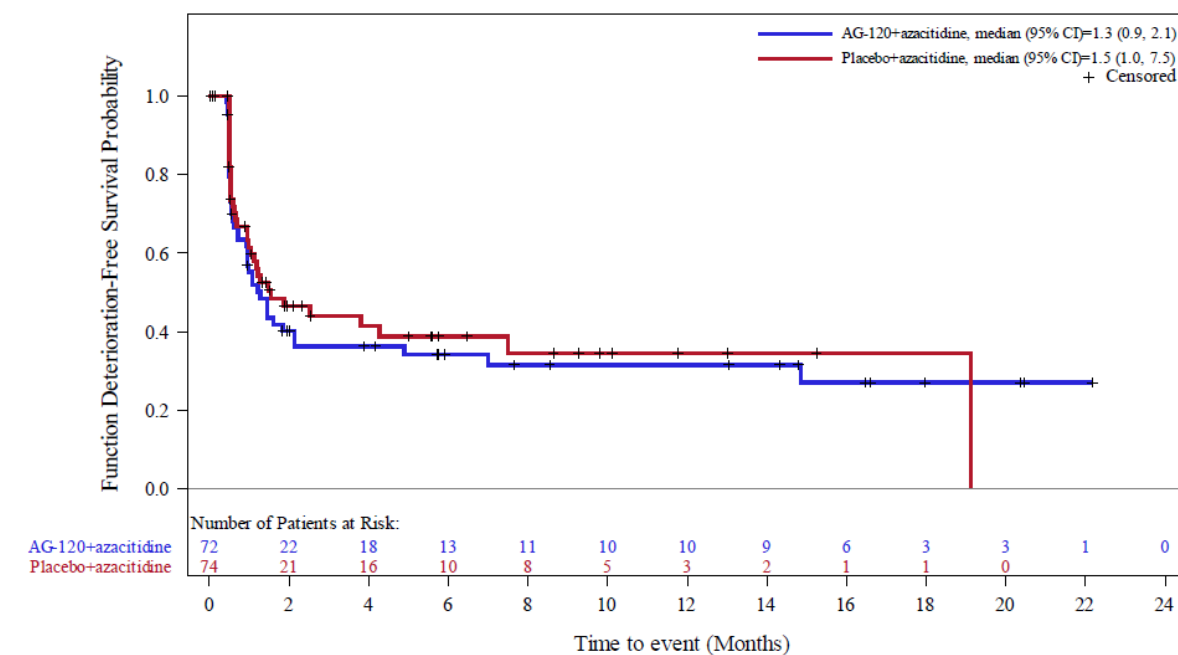


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität), Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Studie AGILE, ITT-Population (Datenschnitt: 18.03.2021)