

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (TIBSOVO®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	8
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	50
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene	21
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Endpunktebene	33
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	53
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	54
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	55
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	55

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ETO	Eight Twenty-One
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	Food and Drug Administration
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Fibroblast growth factor receptor 2)
FOLFOX	Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HMA	Hypomethylierende Substanz
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
iCCA	Intrahepatisches Cholangiokarzinom
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK2	Januskinase-2
KI	Konfidenzintervall
LDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-effect Model with Repeated Measurements)
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability-High)
NE	Nicht schätzbar
NPM1	Nucleophosmin-1
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3
OATP1B1/3	Organisches Anionen-transportierendes Polypeptid 1B1/3
ORR	Objektive Ansprechrage
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
P-gp	P-Glykoprotein
PRO	Patientenberichteter Endpunkte
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred term)
PZN	Pharmazentralnummer
QT	QT Intervall
RMP	Risikomanagementplan
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivosidenib
Handelsname:	Tibsovo®
ATC-Code:	L01XM02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43473
Pharmazentralnummer (PZN)	18503055
ICD-10-GM-Code	Akute myeloische Leukämie: C92.0, C92.01 Cholangiokarzinom: C22.1, C24.0, C24.8, C24.9
Alpha-ID	Akute myeloische Leukämie (AML) I95965 (Akute granulozytäre Leukämie), I116127 (Akute minimal differenzierte myeloische Leukämie), I76139 (Akute myeloblastische Leukämie), I95963 (Akute myelogene Leukämie), I17638 (Akute myeloische Leukämie), I132275 (Akute myeloische Leukämie durch ionisierende Strahlung), I132274 (Akute myeloische Leukämie durch Topoisomerase-Typ-II-Inhibitor), I116126 (Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung), I128527 (Akute myeloische Leukämie mit inv3(q21q26.2)), I127472 (Akute myeloische Leukämie mit minimaler Ausreifung), I130416 (Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung), I127470 (Akute myeloische Leukämie mit somatischen CEBPA-Genmutationen), I127471 (Akute myeloische Leukämie mit somatischen NPM1-Genmutationen), I128529 (Akute myeloische Leukämie mit t(3;3)(q21;q26.2)), I128503 (Akute myeloische Leukämie mit t(6;9)(p23;q34)), I129554 (Akute myeloische Leukämie mit t(8;21)(q22;q22)), I128505 (Akute myeloische Leukämie mit t(9;11)(p22;q23)), I132842 (Akute myeloische Leukämie mit t(9;22)(q34.1;q11.2)), I128525 (Akute myeloische Leukämie mit Translokation t(8;16)(p11;p13)), I127469 (Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung), I84695 (Akute myelozytäre

	<p>Leukämie), I132272 (Alkylanzien-induzierte akute myeloische Leukämie), I17639 (AML [Akute myeloische Leukämie]), I116128 (AML M0), I116129 (AML M1), I116130 (AML M2), I116131 (AML mit t(8;21)), I116132 (AML1/ETO), I132376 (Familiäre akute myeloische Leukämie), I96097 (Granulozytäre Blastzellenleukämie), I132745 (Myeloische Neoplasie mit assoziiertem JAK2-Rearrangement, akute Form).</p> <p>Cholangiokarzinom (CCA)</p> <p>I66866 (Adenokarzinom vom Gallengangstyp), I127375 (Biliäres Zystadenokarzinom der Leber), I103064 (Bösartige Neubildung der Ductuli biliferi), I103063 (Bösartige Neubildung der Ductuli intrahepaticae), I103241 (Bösartige Neubildung des interlobulären Gallenganges), I103243 (Bösartige Neubildung des interlobulären Gallenweges), I29979 (Bösartige Neubildung des intrahepatischen Gallenganges), I103242 (Bösartige Neubildung des intrahepatischen Gallenweges), I103244 (Bösartige Neubildung des intralobulären Gallenganges), I103245 (Bösartige Neubildung des intralobulären Gallenweges), I110602 (Cholangiokarzinom), I68100 (Cholangiokarzinom der Leber), I29983 (Cholangiozelluläres Karzinom), I29978 (Intrahepatisches Gallengangskarzinom), I29980 (Krebs des intrahepatischen Gallenganges), I68878 (Malignes Cholangiom), I83427 (Zystadenokarzinom des Gallenganges), I131108 (Adenokarzinom der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge), I29982 (Adenokarzinom der Gabelung des Ductus hepaticus [Klatskin-Tumor]), I112816 (Adenokarzinom des extrahepatischen Gallengangs), I84695 (Bösartige Neubildung der Gallengänge), I107095 (Bösartige Neubildung der hepatischen Gallengänge), I84696 (Bösartige Neubildung des Ductus choledochus), I84697 (Bösartige Neubildung des Ductus cysticus), I84698 (Bösartige Neubildung des Ductus hepaticus), I84737 (Bösartige Neubildung des Ductus hepaticus communis), I29985 (Bösartige Neubildung des extrahepatischen Gallenganges), I103065 (Bösartige Neubildung des Gallenblasenganges), I17711 (Gallengangskarzinom), I125385 (Hiläres Cholangiokarzinom), I16876 (Karzinom des Choledochus), I111137 (Karzinom des Ductus choledochus), I29987 (Karzinom des extrahepatischen Gallenganges), I29981 (Klatskin-Tumor), I29986 (Krebs des extrahepatischen Gallenganges), I85652 (Bösartige Neubildung der intra- und extrahepatischen Gallengänge), I132058 (Karzinom der intra- und extrahepatischen Gallengänge), I103101 (Bösartige Neubildung der Gallenwege), I29989 (Bösartige Neubildung des Gallensystems), I29991 (Gallensystemkarzinom), I29990 (Gallensystemkrebs), I29988 (Gallensystemmalignom), I111138 (Karzinom der Gallenwege)</p>
--	---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AML: Akute myeloische Leukämie; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CCA: Cholangiokarzinom; CEBPA: CCAAT/enhancer binding protein alpha; ETO: Eight Twenty-One; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; JAK2: Januskinase-2; NPM1: Nucleophosmin-1; PZN: Pharmazentralnummer

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Azacitidin</u> oder • Decitabin oder • Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder • Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder • Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Best-Supportive-Care</u>, • Pemigatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement), • Futibatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement), • Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder einer dMMR) und • Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR).
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Anmerkung: Nach der Überschreitung der Umsatzschwelle und Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß Kapitel 5, § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung des G-BA zu übermitteln, erfolgte ein weiteres Beratungsgespräch, für das nach Anmerkungen durch Servier Deutschland GmbH bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Dossiers keine finale Niederschrift vorlag. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA hergeleitet.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Fibroblast growth factor receptor 2); FOLFOX: Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan), die in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) hinterlegt sind, werden von Ivosidenib sowohl für die Indikation akute myeloische Leukämie (AML) als auch Cholangiokarzinom (CCA) erfüllt. Hierdurch ist Ivosidenib von der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V war demnach bei Markteintritt nicht erforderlich. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(einschließlich Umsatzsteuer) in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht überschreitet.

Aufgrund der Überschreitung der Umsatzschwelle und Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Nachweise gemäß Kapitel 5, § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung des G-BA zu übermitteln, legt die Servier Deutschland GmbH die notwendigen vollständigen Nachweise eines Zusatznutzens gegenüber der zVT vor.

Anwendungsgebiet A (AML)

Mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-019) zur „zweckmäßige Vergleichstherapie“ am 13. April 2022 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 24. Mai 2022 niedergelegt. Der G-BA hatte folgende zVT für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin im Anwendungsgebiet AML bestimmt:

- Azacitidin

oder

- Decitabin

oder

- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

oder

- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

oder

- Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Nach Überschreitung der Umsatzschwelle und Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß Kapitel 5, § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung des G-BA zu übermitteln, fand ein weiteres Beratungsgespräch statt, für das bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Dossiers keine finale Niederschrift vorlag.

Die Position der Servier Deutschland GmbH ist wie folgt: Auf Basis der vier Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) lassen sich weiterhin obengenannte Medikamente als zVT ableiten. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund relevant, dass die Therapieentscheidung bei unfitten, für eine intensive Chemotherapie ungeeigneten Patienten maßgeblich von Alter, Komorbiditäten und dem spezifischen Mutationsstatus abhängt und individuell nach ärztlicher Einschätzung und dem Patientenwunsch zu treffen ist. Nach aktueller Evidenzlage sind nicht alle Patienten im Anwendungsgebiet für eine Kombinationstherapie geeignet oder profitieren von dieser. Daher ist die hypomethylierende Substanz (HMA)-Monotherapie mit Azacitidin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder Decitabin weiterhin eine relevante Behandlungsoption im Behandlungsgebiet. Zudem liegen seit dem letzten G-BA-Beschluss im Anwendungsgebiet (Decitabin/Cedazuridin) im August 2024 keine neuen Evidenzen oder entscheidungsrelevante Leitlinienänderungen vor, die eine Anpassung der zVT erforderlich machen würden.

Entsprechend zieht die Servier Deutschland GmbH für das vorliegende Dossier folgende zVT zur Nutzenbewertung von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin heran:

- Azacitidin

oder

- Decitabin

oder

- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

oder

- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

oder

Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Mit der für die Zulassung begründenden Phase-3-Studie AGILE liegt damit eine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte und kontrollierte Studie von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (Ivosidenib + Azacitidin) im Vergleich zu Azacitidin Monotherapie (Placebo + Azacitidin) vor.

Anwendungsgebiet B (CCA)

Mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-020) zur „zweckmäßige Vergleichstherapie“ am 13. April 2022 statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 08. Juni 2022 niedergelegt. Der G-BA hatte folgende zVT für Ivosidenib im Anwendungsgebiet CCA bestimmt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Insgesamt werden folgende Arzneimitteltherapien im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet:

- Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Pemigatinib (nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)
- Best-Supportive-Care

Nach Überschreitung der Umsatzschwelle und Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß Kapitel 5, § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung des G-BA zu übermitteln, fand ein weiteres Beratungsgespräch statt, für das zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Dossiers keine finale Niederschrift vorlag.

Die Position der Servier Deutschland GmbH ist wie folgt: Auf Basis der vier Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo lassen sich weiterhin obengenannte Medikamente zuzüglich den seit der ersten Beschlussfassung von Ivosidenib eingeführten Wirkstoffen Futibatinib und Pembrolizumab als zVT ableiten.

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, ist Ivosidenib die empfohlene zielgerichtete Therapieoption. Für Tumore mit nachgewiesener Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)-Genfusionen oder -Rearrangements wird der Einsatz von Pemigatinib oder Futibatinib empfohlen. Im Fall von Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability-High, MSI-H)/Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair, dMMR)-Status wird Pembrolizumab empfohlen, sofern keine Immuntherapie in der Erstlinie eingesetzt wurde. Hinsichtlich des Einsatzes von FOLFOX (Kombination aus Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX)), besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Angesichts des fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums sowie der limitierten Evidenz zu antineoplastischen Behandlungsoptionen ist Best-Supportive-Care ebenfalls eine geeignete Behandlungsalternative.

Entsprechend den Ausführungen zieht die Servier Deutschland GmbH für das vorliegende Dossier folgende zVT im Anwendungsgebiet CCA heran:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Best-Supportive-Care (BSC),
- Pemigatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)
- Futibatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)
- Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder mit einer dMMR)
- Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit der für die Zulassung begründenden Phase-3-Studie ClarIDHy liegt damit eine für die Nutzenbewertung relevante randomisierte und kontrollierte Studie von Ivosidenib im Vergleich zu bestmögliche unterstützende Behandlung (Best supportive care, BSC) vor.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Isocitrat-Dehydrogenasen (IDH) sind eine essenzielle Enzymklasse des Zellstoffwechsels. Eine Vielzahl von Studien konnten zeigen, dass mutierte IDH1-Enzyme eine Schlüsselrolle als Treibermutation in der Onkogenese verschiedener Tumorentitäten spielen, u.a. der akuten AML und CCA. Durch die Mutation verändern sich die enzymatischen Eigenschaften des IDH1 Enzyms, wodurch es zur Synthese und Akkumulation des Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG) kommt, welcher die Differenzierung der betroffenen Zellen blockiert, eine erhöhte Proliferation induziert und dadurch direkt an der Onkogenese beteiligt ist.

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

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

Anwendungsgebiet A (AML)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib erfolgt im Anwendungsgebiet AML (nicht vorbehandelte AML-Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind) gegenüber der zVT Azacitidin auf Basis der doppelblinden, direktvergleichenden Studie AGILE, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib + Azacitidin gegen Placebo + Azacitidin untersucht (siehe Tabelle 1-7).

Vor der Verfügbarkeit von Ivosidenib gab es keine zielgerichtete Therapie für Patienten mit IDH1 Mutation und die Prognose war äußerst ungünstig. Ivosidenib ist seit seiner Einführung Therapiestandard im vorliegenden Indikationsgebiet. Die Leitlinie des European LeukemiaNet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(ELN) ordnet seit der Verfügbarkeit von Ivosidenib Patienten mit IDH1-Mutation, die nicht für intensive Therapie geeignet sind, aber Ivosidenib mit Azacitidin erhalten, in die günstige Risikogruppe ein.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet AML hat der G-BA im Jahr 2024 auf Basis der Studie AGILE einen erheblichen Zusatznutzen für Ivosidenib im Vergleich zur zVT Azacitidin festgestellt. Der Beschluss erfolgte unter Berücksichtigung der schlechten Prognose der Patienten im Anwendungsgebiet und basierend auf der Gesamtpopulation, die vom G-BA aufgrund von Alter und Komorbidität der Patienten zur Bewertung als geeignet herangezogen wurde. Daher wird auf die Darstellung der Subpopulation „adaptierte AML-Subpopulation“ aus dem ersten Bewertungsverfahren (Beschlussfassung 18.01.2024) im vorliegenden Nutzendossier verzichtet.

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial der Phase-3-Studie AGILE auf Studien- und Endpunktebene als niedrig. Der deutliche Effekt auf das Gesamtüberleben (OS) trägt maßgeblich dazu bei, die Aussagesicherheit der Studie uneingeschränkt zu stützen.

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

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

Nationale, europäische und internationale Leitlinien empfehlen Ivosidenib + Azacitidin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet B (CCA)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib erfolgt im Anwendungsgebiet CCA (erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

behandelt worden sind) auf Basis der doppelblinden, direktvergleichenden Phase-3-Studie ClarIDHy, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib + BSC gegen Placebo + BSC untersucht (siehe Tabelle 1-8).

Für diese Indikation hat die EMA festgestellt, dass keine zufriedenstellende Therapie für die Patienten verfügbar ist und Ivosidenib den Orphan-Status zuerkannt.

Nach einem Nicht-Ansprechen, Progress oder Nebenwirkungen nach der Erstlinientherapie eines lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom kommt entweder der Therapiewechsel auf eine molekular stratifizierte oder eine nicht molekular stratifizierte Therapie in Frage oder die Symptomlinderung mit BSC. Ziel dieser palliativen Therapie ist es, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Ivosidenib für Patienten mit IDH1 Mutation seit Verfügbarkeit Standard.

Mangels evidenzbasierter Standardtherapie im Anwendungsgebiet bei Studienplanung, wurde in der Phase-3-Studie ClarIDHy ein patientenzentriertes Design gewählt. Dieses ermöglichte es, dass Patienten aus dem Placebo + BSC-Arm bei einem Progress zu einer Behandlung mit Ivosidenib wechselten. Um den daraus entstandenen Effekt des Behandlungswechsels auf das Gesamtüberleben zu adjustieren, wurde das präspezifizierte Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell angewandt (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.4).

Nach Adjustierung des Behandlungswechsels mittels RPSFT zeigt Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung der medianen Überlebenszeit (10,3 vs. 5,1 Monate). Dies belegt eine gegenüber der zVT bislang nicht erreichte Verbesserung des therapierlevanten Nutzens. Für die Subpopulation Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)=0 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (19,6 vs. 12,1 Monate). Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 92,1 %. Zusätzlich zeigen Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProVIDHe ein medianes Überleben von 15,5 Monaten (6-/12-Monats-Überleben: 80,3 %/60 %). Die in der Phase-3-Studie ClarIDHy beobachteten Daten der Subpopulation ECOG-PS=0 für das mediane OS sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer zielgerichteter Therapien im Indikationsgebiet. Das Ergebnis der Subpopulation ECOG-PS=0 wird auch über die Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProVIDHe gestützt. Auch hier wird ein längeres medianes Überleben als in der Gesamtpopulation der Studie ClarIDHy beobachtet.

Die OS-Verbesserung wird durch ein deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) sowie eine höhere Krankheitskontrollrate gestützt; das Risiko für Progress oder Tod wird um 63 % reduziert. Für Patienten mit ECOG-PS=0 betrug das mediane PFS 5,5 vs. 1,4 Monate, entsprechend einer statistisch signifikanten nahezu Vervierfachung. Das Risiko für Progress oder Tod sank um 73 %. Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 12 bzw. 24 Monaten eine PFS-Rate

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von 69,2 % bzw. 24,9 %. Real-World Evidenz aus der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProVIDHe zeigt ein medianes PFS von 4,7 Monaten sowie PFS-Raten von 40,1 % nach 6 Monaten und 28,2 % nach 12 Monaten.

Die patientenberichteten Endpunkte zeigen einen Erhalt der Lebensqualität bzw. Symptomatik, und das Sicherheitsprofil erweist sich als gut kontrollierbar.

Nationale, europäische und internationale Leitlinien empfehlen Ivosidenib für CCA-Patienten mit IDH1-Mutation nach Progression unter Erstlinientherapie. Nicht molekular stratifizierte Zweitlinientherapien (FOLFOX, Fluoropyrimidin-Mono, Irinotecan ± Fluoropyrimidin) sind in Europa nicht zugelassen. Bei nachgewiesener Mutation empfehlen die Leitlinien explizit eine molekular stratifizierte Zweitlinientherapie, analog zu Pemigatinib bei FGFR2-Alterationen. Für Patienten mit IDH1-R132-Mutation steht nun Ivosidenib als zielgerichtete Therapie zur Verfügung.

Zusammenfassung der Ergebnisse Anwendungsgebiet A (AML)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie AGILE zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Azacitidin (Placebo + Azacitidin) dargestellt.

Entsprechend der Erstbewertung, bei der der G-BA aufgrund von Alter und Komorbiditäten der Patienten die Gesamtpopulation als geeignet herangezogen hatte, werden in diesem Dossier die Ergebnisse für die Gesamtpopulation dargestellt.

Wie in Modul 4A, Tabelle 4-6 dargestellt ist, wurden zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 alle Endpunkte erhoben. Danach erfolgte nur noch die Erhebung der Endpunkte OS, Transfusionsfreiheit und der Verträglichkeit. Zur Vermeidung einer Belastung der Patienten mit invasiven Untersuchungen, welche nicht dem Behandlungsalltag der AML entsprechen, jedoch für die Bestimmung der Endpunkte zum Ansprechen nötig sind, wurden diese zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung (30.06.2022) nicht mehr erhoben. Die nachfolgende Erläuterung der Ergebnisse auf Endpunktebene beschränkt sich auf die jeweils letzte verfügbare Erhebung, wobei die Ergebnisse zwischen den Datenschnitten konsistent sind, was deren Robustheit unterstreicht.

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Ivosidenib im Anwendungsgebiet der AML bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig. Der deutliche OS-Effekt trägt maßgeblich dazu bei, die Aussagesicherheit der Studie uneingeschränkt zu stützen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	<p><i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,44 [0,27; 0,73] p=0,0010</p> <p><i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Medianes Überleben: 29,3 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,42 [0,27; 0,65] p<0,0001</p>	Mortalität Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Morbidität/Mortalität		
Ereignisfreies Überleben*	<p><i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,03 Monate vs. 0,03 Monate* HR: 0,33 [0,16; 0,69] p=0,0023</p>	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Morbidität		
Tumoransprechen: CR	<p><i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 47,2 % vs. 14,9 % RR: 3,03 [1,67; 5,50] p<0,0001</p>	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Tumoransprechen: CR + CRh	<p><i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 52,8 % vs. 17,6 % RR: 2,86 [1,68; 4,89] p<0,0001</p>	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Tumoransprechen: ORR	<p><i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 62,5 % vs. 18,9 % RR: 3,15 [1,91; 5,19] p<0,0001</p>	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Tumoransprechen: CR + CRi inkl. CRp	<p><i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 54,2 % vs. 16,2 % RR: 3,19 [1,83; 5,55] p<0,0001</p>	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: 0,30 [0,10; 0,89] p= 0,0216	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,9 Monate vs. NE HR: 2,68 [1,28; 5,58] p= 0,0063 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 3,7 Monate vs. NE HR: 2,26 [1,24; 4,14] p= 0,0066	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Jegliche Infektionen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,7 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,67 [0,45; 0,99] p= 0,0409 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,8 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,68 [0,46; 0,99] p= 0,0446	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende Infektionen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,5 Monate HR: 0,56 [0,34; 0,93] p= 0,0243 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,7 Monate vs. 2,7 Monate HR: 0,54 [0,33; 0,87] p= 0,0113	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Schwere Infektionen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 6,0 Monate vs. 2,4 Monate HR: 0,70 [0,44; 1,10] p=0,1232 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,1 Monate vs. 2,3 Monate HR: 0,69 [0,45; 1,08] p=0,1030	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Fatigue	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,81 [0,51; 1,26] p=0,3428	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,5 Monate vs. 1,5 Monate HR: 1,04 [0,64; 1,70] p=0,8747	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schmerzen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,3 Monate vs. 1,9 Monate HR: 0,91 [0,56; 1,47] p=0,6893	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 21,5 Monate vs. 2,2 Monate HR: 0,91 [0,54; 1,54] p=0,7218	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,5 Monate vs. 4,0 Monate HR: 1,37 [0,85; 2,22] p=0,1989	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,9 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,75 [0,46; 1,22] p=0,2391	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Verstopfung	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 7,0 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,53 [0,31; 0,89] p= 0,0162	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 20,4 Monate vs. 6,2 Monate HR: 0,69 [0,38; 1,25] p=0,2195	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: NE vs. 1,7 Monate HR: 0,60 [0,35; 1,02] p=0,0587	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,4 Monate HR: 1,13 [0,72; 1,77] p=0,5967	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,4 Monate HR: 1,05 [0,67; 1,63] p=0,8429	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,4 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,84 [0,53; 1,34] p=0,4680	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 9,9 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,58 [0,35; 0,96] p= 0,0327	Lebensqualität Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 1,11 [0,71; 1,73] p=0,6519	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,3 Monate vs. 1,5 Monate HR: 1,11 [0,69; 1,78] p=0,6587	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereig- nisse (UE) [entspricht: UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,97 [0,65; 1,45] p=0,8968 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,92 [0,62; 1,37] p=0,6786	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: nicht belegt
Schwerwiegende uner- wünschte Ereignisse (SUE) [entspricht: SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,74 [0,50; 1,11] p=0,1481 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,72 [0,48; 1,06] p=0,0954	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schwere- grad ≥ 3) [entspricht: schwere UE ohne Erfassung von Progres- sionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,84 [0,58; 1,21] p=0,3371 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,81 [0,56; 1,17] p=0,2562	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
UE, die zum Therapie- abbruch führen [entspricht: UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 20,7 Monate vs. NE HR: 0,93 [0,49; 1,76] p=0,8228 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,90 [0,48; 1,67] p=0,7311	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-Schwere- grad ≥ 3 mit SOC Stoff- wechsel- und Ernäh- rungsstörungen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,33 [0,15; 0,75] p= 0,0056 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	NE vs. NE HR: 0,32 [0,15; 0,68] p=0,0020	Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
<p>* Die Werte des medianen ereignisfreien Überlebens (EFS) von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bis Woche 24 keine vollständige Remission erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich. Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode („klassische Darstellung EFS“): siehe unten Zusammenfassung Ereignisfreies Überleben.</p> <p>Schwerwiegende bzw. schwere UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auf die Darstellung aller UE nach SOC und PT wird verzichtet.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: nicht schätzbar; ORR: Objektive Ansprechrate; PT: bevorzugter Begriff (Preferred term); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist der Goldstandard zur Bewertung des klinischen Nutzens onkologischer Therapien. Die Langzeitdaten zum Datenschnitt vom 30.06.2022 zeigen für Ivosidenib plus Azacitidin ein deutlich verlängertes medianes Gesamtüberleben von 29,3 Monaten gegenüber 7,9 Monaten unter Placebo plus Azacitidin. Dies entspricht einem Überlebensvorteil von 21,4 Monaten und einer 58 %igen Reduktion des Sterberisikos (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,42 [0,27; 0,65], p-Wert: <0,0001). Die Kaplan-Meier-Kurven separierten sich früh und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil getrennt; nach vier Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit weiterhin bei über 35 %. Die Ergebnisse unterstreichen den Überlebensvorteil, die langanhaltende Stabilisierung der Erkrankung und stimmen mit dem primären Datenschnitt vom 18.03.2021 überein.

Angesichts der aggressiven Erkrankung und der schlechten Prognose belegt dieser statistisch signifikante, klinisch relevante und anhaltende Überlebensvorteil eine bisher nicht erreichte und für Patienten erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Ereignisfreies Überleben

Das Versagen einer Behandlung oder ein Rückfall nach Remission führt in der Regel zu einer deutlich schlechteren Prognose, verkürztem Überleben und eingeschränkter Lebensqualität und stellt daher ein klar patientenrelevantes Ereignis dar. Das ereignisfreie Überleben (EFS) gilt als wichtiger Endpunkt zur Beurteilung des antileukämischen Effekts neuer, zielgerichteter Therapien, da es nicht durch nachfolgende Behandlungen beeinflusst wird; die Wahl als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

primärer Endpunkt erfolgte in Abstimmung mit dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Für den Zusatznutzen wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18.03.2021 berücksichtigt. Ivosidenib plus Azacitidin reduzierte das Risiko für Therapieversagen, Rückfall oder Tod um 67 % (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,69], p-Wert: 0,0023). Die identischen medianen EFS-Werte von 0,03 Monaten in beiden Armen resultieren aus der von der Food and Drug Administration (FDA) geforderten Zensierungsregel, nach der bei fehlender kompletten Remission (CR) innerhalb von 24 Wochen ein Ereignis an Tag 1 angenommen wurde. In einer im New England Journal of Medicine publizierten Sensitivitätsanalyse zeigte sich hingegen ein medianes EFS von 22,9 Monaten im Ivosidenib-Arm gegenüber 4,1 Monaten unter Placebo. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich früh und bleiben über die Zeit klar separiert, was einen anhaltenden Vorteil zugunsten von Ivosidenib plus Azacitidin belegt.

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

Tumoransprechen

Das Erreichen einer CR ist das zentrale Ziel der kurativen und palliativen AML-Therapie und der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben sowie Lebensqualität und Gesundheitszustand. Daher werden CR, komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi), komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh), komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten (CRp), objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens als patientenrelevante Endpunkte eingestuft.

Im primären Datenschnitt vom 18.03.2021 zeigte Ivosidenib plus Azacitidin in der AGILE-Studie für alle Ansprechkategorien einen klaren Vorteil gegenüber Placebo plus Azacitidin. Für die CR-Rate ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 47,2 % gegenüber 14,9 % (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 3,03 [1,67; 5,50]; p-Wert: <0,0001). Auch für CR+CRh (52,8 % vs. 17,6 %; RR [95 %-KI]: 2,86 [1,68; 4,89]; p-Wert: <0,0001) sowie CR+CRi inkl. CRp (54,2 % vs. 16,2 %; RR [95 %-KI]: 3,19 [1,83; 5,55], p-Wert: <0,0001) zeigte sich jeweils ein deutlicher, mehr als verdreifachter Vorteil.

Die ORR lag unter Ivosidenib plus Azacitidin bei 62,5 % gegenüber 18,9 % unter Placebo (RR [95 %-KI]: 3,15 [1,91; 5,19]; p-Wert: <0,0001) und belegt ebenfalls eine ausgeprägte Überlegenheit.

Die Verbesserung der vorgenannten Response-Kriterien durch Ivosidenib + Azacitidin ergibt gegenüber Placebo + Azacitidin einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Bei der Dauer des Ansprechens (DOR) betrug die mediane Ansprechdauer 22,1 Monate im Ivosidenib-Arm gegenüber 9,2 Monaten im Placebo-Arm; das Risiko für bestätigten Rückfall,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Progression oder Tod wurde um 70 % reduziert, die Ansprechdauer signifikant verlängert (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0216).

Insgesamt zeigt die DOR einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß. Alle weiteren Ansprechkategorien zeigen einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen

Transfusionen sind ein zentraler Bestandteil der AML-Behandlung zur Kontrolle von Anämien oder Blutungen, bedeuten für Patienten jedoch eine erhebliche zeitliche und psychische Belastung, da sie meist im Krankenhaus stattfinden, umfangreiche Diagnostik benötigen und mit relevanten Risiken wie Eisenüberladung, Immunreaktionen, kardialen und pulmonalen Komplikationen sowie Infektionen verbunden sind. Zudem wurde bei AML-Patienten ein Zusammenhang zwischen hoher Transfusionslast und niedrigeren CR-Raten beschrieben. Der Bedarf an Transfusionen wird individuell anhand von Laborwerten, klinischer Symptomatik, Komorbiditäten und Kompensationsfähigkeit bewertet; ein einzelner Grenzwert existiert nicht. In der AGILE-Studie wurden Transfusionen systematisch erfasst.

Für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit \geq 24 Wochen“ wurden die Langzeitdaten vom 30.06.2022 herangezogen. Hier erreichten 46,6 % der Patienten unter Ivosidenib + Azacitidin, jedoch nur 21,3 % unter Placebo + Azacitidin eine mindestens 24-wöchige Transfusionsfreiheit. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Steigerung der Chance um 126 % (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,24; 4,14], p-Wert: 0,0066). Eine ergänzende Analyse, die nur Patienten mit mindestens 24-wöchiger Beobachtungsdauer einschloss, bestätigte diesen Vorteil: nur 24,4 % der Patienten im Ivosidenib-Arm erreichten keine Transfusionsfreiheit über 24 Wochen, verglichen mit 36 % im Placebo-Arm.

Angesichts der aggressiven Erkrankung und des hohen Anteils transfusionsabhängiger Patienten mit > 50 % in der AGILE Studie zeigt die Verbesserung der Transfusionsfreiheit durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin einen Hinweis auf eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große und patientenrelevante Verbesserung von erheblichem Ausmaß.

Infektionen

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Infektionen die Ergebnisse des Datenschnitts zur Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 als Wirksamkeitsparameter herangezogen. In der Studie zeigt sich für Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten jeglicher Infektionen um 32 % (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,46; 0,99], p-Wert: 0,0446) und für das Auftreten schwerwiegender Infektionen um 46 % (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,87], p-Wert: 0,0113).

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens jeglicher und schwerwiegender Infektionen. Infektionen können krankheits- oder therapiebedingt als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen und somit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung. Ein weiterer Vorteil der Kombination Ivosidenib + Azacitidin ist die deutlich geringere Myelosuppression.

In Anbetracht der äußerst aggressiv verlaufenden Erkrankung und des Mangels an Therapiealternativen, ergibt die gezeigte Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Infektion durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Patientenberichtete Endpunkte

Zur Bewertung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die patientenberichteten Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS) eingesetzt. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung von Funktionsniveau, Symptomen und globalem Gesundheitsstatus bei Krebspatienten und umfasst Funktionsskalen, Symptomskalen sowie Einzelsymptome und eine Einschätzung der finanziellen Belastung. Der EQ-5D VAS dient der Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands auf einer Skala von 0 (schlechtester) bis 100 (bester Zustand).

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sind Verbesserungen von Gesundheitszustand, Symptomen und Lebensqualität patientenrelevant; daher gelten beide Instrumente als geeignete Endpunkte. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten bis Zyklus 5 Tag 1 stabil über 70 %, während im Placebo-Arm bereits ab Zyklus 2 Tag 15 ein deutlicher Rückgang zu beobachten war. Dies ist durch den aggressiven Krankheitsverlauf und die höhere Ereignisrate im Kontrollarm zu erklären. Unter Ivosidenib + Azacitidin bleiben Patienten länger in einem Zustand, der das Ausfüllen der Instrumente ermöglicht.

Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte sind konsistent mit den Effektivitätsdaten und dem günstigen Verträglichkeitsprofil und sprechen insgesamt für einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) unter Ivosidenib + Azacitidin.

Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 wurden die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib keinerlei Nachteil in den Skalen. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik war für nahezu alle Skalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm vergleichbar mit Placebo + Azacitidin. Ein signifikanter Vorteil zeigte sich bei der Skala Verstopfung, mit einer 47 %igen Reduktion des Verschlechterungsrisikos (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,31; 0,89], p-Wert: 0,0162).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Laut Studienpublikation stabilisierten oder verbesserten sich die Symptomskalen im Ivosidenib-Arm ab Zyklus 5 bis Zyklus 19, während im Placebo-Arm keine Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet wurden. Verbesserungen traten zudem bei Appetitverlust, Diarrhö sowie in der gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-effect Model with Repeated Measurements, MMRM)-Analyse bei Fatigue auf. In keiner Skala zeigte sich ein Nachteil unter Ivosidenib + Azacitidin.

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

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt EQ-5D VAS die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Studie AGILE war die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mit dem EQ-5D VAS für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm.

Für den Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D VAS ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

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

Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 wurden die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin zeigten sich für die physischen, Rollen-, kognitiven und sozialen Funktionsskalen sowie für den globalen Gesundheitsstatus keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine Ausnahme bildete die emotionale Funktion, bei der das Risiko einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte um 42 % reduziert war (HR 0,58; p = 0,0327).

Die Studienpublikation berichtet, dass sich die Funktionsskalen im Ivosidenib-Arm ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 überwiegend stabilisierten oder verbesserten, während im Placebo-Arm keine Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert auftraten. Auch der globale Gesundheitsstatus zeigte in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Ein Nachteil in einer der Skalen wurde nicht beobachtet.

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion – durch Ivosidenib + Azacitidin ergibt gegenüber Placebo + Azacitidin einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß.

Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der Studie AGILE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Das durch den Wirkmechanismus denkbare Auftreten eines Differenzierungssyndroms oder einer QT-Verlängerung war in der Studie AGILE nicht statistisch signifikant erhöht. Um den sicheren Einsatz von Ivosidenib zu gewähren, wurden in Abstimmung mit der EMA Vorsichtsmaßnahmen für Behandler in die Fachinformation aufgenommen sowie eine spezielle Patienteninformation als Packungsbeilage beigelegt.

Zeit bis zum ersten UE / UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE zeigte für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,62; 1,37], p-Wert: 0,6786). Die Ergebnisse für UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch.

Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass durch die Erfassung jeglicher UE in diesem Endpunkt sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante UE enthalten sind. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

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

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE zeigte für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,48; 1,06], p-Wert: 0,0954). Die Ergebnisse für SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE zeigte für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,56; 1,17], p-Wert: 0,2562). Die Ergebnisse für schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

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

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, zeigte für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,48; 1,67], p-Wert: 0,7311). Die Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

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

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

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 unter Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 68 % (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,15; 0,68], p-Wert: 0,0020) und somit ein Hinweis auf eine patientenrelevante Verbesserung von erheblichem Ausmaß. Die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wird als Wirksamkeitsendpunkt Infektionen in der Kategorie Morbidität berücksichtigt und deshalb hier nicht weiter beschrieben.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich zu Placebo + Azacitidin halbiert. In der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin berichteten weniger Patienten über SUE als in der Gruppe Placebo + Azacitidin.

Subgruppen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassung der Ergebnisse Anwendungsgebiet B (CCA)

Für die Herleitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Phase-3-Studie ClarIDHy herangezogen, die Ivosidenib + BSC direkt mit Placebo + BSC vergleicht. Die Ergebnisdarstellung erfolgt jeweils zum letzten verfügbaren Datenschnitt: Für das Therapieansprechen ist dies der 31.01.2019; für Gesamtüberleben, patientenberichtete Endpunkte und Verträglichkeit der 21.06.2021. Die Datenschnitte zeigen konsistente Trends und belegen die Robustheit der Ergebnisse.

Aufgrund fehlender evidenzbasierter Standardtherapien, positiver Vorstudienresultate und Empfehlungen der Patientenvertreter wurde ein patientenzentriertes Crossover-Design gewählt. 43 von 61 Patienten (70,5 %) wechselten von Placebo + BSC zu Ivosidenib. Zur Adjustierung des daraus resultierenden Einflusses auf das Gesamtüberleben wurde das präspezifizierte RPSFT-Modell eingesetzt (Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.4). Angesichts des hohen Crossover-Anteils ist die adjustierte Analyse entscheidungsrelevant.

Aufgrund der beobachteten Interaktion in der Subgruppe Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zu Studienbeginn werden ergänzend Ergebnisse für die Subpopulation ECOG-PS=0 dargestellt. Für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie die adjustierte Gesamtüberleben-Analyse unter Berücksichtigung des Behandlungswechsels mittels RPSFT-Modell werden entsprechend Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation berichtet. Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation sowie zur Subpopulation ECOG-PS=0 sind in Tabelle 1-8 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	<p><u>Datenschnitt vom 31.01.2019</u> <u>Gesamtpopulation</u> Medianes Überleben: 10,8 Monate vs. 9,7 Monate HR: 0,69 [0,44; 1,10] p=0,1199</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Medianes Überleben: 17,6 Monate vs. 12,1 Monate HR: 0,44 [0,16; 1,19] p=0,0957</p> <p><u>Datenschnitt vom 31.05.2020</u> <u>Gesamtpopulation</u> Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 7,5 Monate HR: 0,79 [0,56; 1,12] p=0,1858</p>	<p>Mortalität Gesamtpopulation Ausmaß: Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Subgruppe ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen</p> <p>Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	<p><u>Subgruppe mit statistisch signifikanter Interaktion ECOG-PS bei Studienbeginn:</u> ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 12,1 Monate HR: 0,46 [0,25; 0,86] p=0,0123</p> <p>ECOG-PS ≥ 1 Medianes Überleben: 6,9 Monate vs. 5,4 Monate HR: 1,11 [0,73; 1,69] p=0,6157</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 12,1 Monate HR: 0,45 [0,24; 0,84] p=0,0098</p> <p><i>Datenschnitt vom 21.06.2021</i> <u>Gesamtpopulation</u> Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 7,5 Monate HR: 0,82 [0,58; 1,14] p=0,2367</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Medianes Überleben: 19,6 Monate vs. 12,1 Monate HR: 0,53 [0,29; 0,97] p=0,0373</p>	
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Gesamtpopulation</u> Medianes Überleben: 10,8 Monate vs. 6,0 Monate HR: 0,46 [0,28; 0,75]</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Medianes Überleben: 17,6 Monate vs. NE HR: 0,23 [0,06; 0,92] p=0,0247</p> <p><i>Datenschnitt vom 31.05.2020</i> <u>Gesamtpopulation</u> Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 5,1 Monate HR: 0,49 [0,34; 0,70] p<0,0001</p> <p><u>Subgruppe mit statistisch signifikanter Interaktion ECOG-PS bei Studienbeginn:</u> ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 8,6 Monate HR: 0,23 [0,11; 0,47] p<0,0001</p> <p>ECOG-PS ≥ 1 Medianes Überleben: 6,9 Monate vs. 3,9 Monate HR: 0,74 [0,49; 1,12] p=0,1511</p>	<p>Mortalität</p> <p>Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen</p> <p>Subgruppe ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen</p> <p>Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	<p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 5,9 Monate HR: 0,10 [0,04; 0,26] p<0,0001 <i>Datenschnitt vom 21.06.2021</i> <u>Gesamtpopulation</u> Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 5,1 Monate HR: 0,52 [0,36; 0,74] p=0,0002</p> <p><u>Subgruppe mit statistisch signifikanter Interaktion ECOG-PS bei Studienbeginn:</u> ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 19,6 Monate vs. 8,6 Monate HR: 0,27 [0,14; 0,53] p<0,0001 ECOG-PS ≥ 1 Medianes Überleben: 6,9 Monate vs. 3,9 Monate HR: 0,77 [0,51; 1,17] p=0,2233</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Medianes Überleben: 19,6 Monate vs. 5,6 Monate HR: 0,12 [0,05; 0,27] p<0,0001</p>	
Morbidität/Mortalität		
Progressionsfreies Überleben	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 2,7 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,37 [0,25; 0,54] p<0,0001 <u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,5 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,27 [0,13; 0,56] p=0,0001</p>	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Morbidität		
Tumoransprechen: Krankheitskontrollrate	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Gesamtpopulation</u> 53,2 % vs. 27,9 % RR: 1,92 [1,25; 2,95] p=0,0009 <u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> 67,3 % vs. 26,3 % RR: 2,58 [1,19; 5,60] p=0,0023</p>	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (UE) [entspricht: UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,16 [0,83; 1,61] p=0,3448</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,4 vs. 0,5 HR: 1,61 [0,89; 2,89] p=0,0847</p> <p><i>Datenschnitt vom 31.05.2020</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,09 [0,79; 1,50] p=0,5806</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,4 vs. 0,5 HR: 1,35 [0,77; 2,35] p=0,2571</p> <p><i>Datenschnitt vom 21.06.2021</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,09 [0,79; 1,50] p=0,5806</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,4 vs. 0,5 HR: 1,35 [0,77; 2,35] p=0,2571</p>	<p>Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen</p> <p>Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt</p> <p>Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt</p>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) [entspricht: SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,08 [0,57; 2,07] p=0,8121</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 1,27 [0,27; 6,07] p=0,7609</p> <p><i>Datenschnitt vom 31.05.2020</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,00 [0,54; 1,88] p=0,9918</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,86 [0,23; 3,27] p=0,8236</p>	<p>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</p> <p>Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt</p> <p>Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	<p><i>Datenschnitt vom 21.06.2021</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,00 [0,54; 1,88] p=0,9918</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 33,2 vs. NE HR: 0,86 [0,23; 3,27] p=0,8236</p>	
<p>Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) [entspricht: schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]</p>	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,7 vs. 6,5 HR: 1,05 [0,63; 1,75] p=0,8530</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 4,8 HR: 0,60 [0,20; 1,80] p=0,3597</p> <p><i>Datenschnitt vom 31.05.2020</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,4 vs. 6,5 HR: 1,01 [0,61; 1,67] p=0,9688</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 4,8 HR: 0,52 [0,19; 1,45] p=0,2018</p> <p><i>Datenschnitt vom 21.06.2021</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,4 vs. 6,5 HR: 1,01 [0,61; 1,67] p=0,9688</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 35,2 vs. 4,8 HR: 0,52 [0,19; 1,45] p=0,2018</p>	<p>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</p> <p>Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt</p> <p>Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt</p>
<p>UE, die zum Therapieabbruch führen [entspricht: UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen]</p>	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,15; 1,55] p=0,2079</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: n. b. [n. b.; n. b.]</p>	<p>Schwerwiegende bzw. schwere Symptome</p> <p>Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt</p> <p>Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	<p><i>Datenschnitt vom 31.05.2020</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,14; 1,53] p=0,1982</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: n. b. [n. b.; n. b.]</p> <p><i>Datenschnitt vom 21.06.2021</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,14; 1,53] p=0,1982</p> <p><u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: n. b. [n. b.; n. b.]</p>	
Zeit bis zum ersten UE mit PT Hyperkalzämie *	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,21 [0,05; 0,85] p=0,0159</p> <p><i>Datenschnitt vom 31.05.2020</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,17 [0,04; 0,67] p=0,0041</p> <p><i>Datenschnitt vom 21.06.2021</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,17 [0,04; 0,67] p=0,0041</p>	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten UE mit PT Dyspnoe *	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,32 [0,12; 0,81] p=0,0118</p> <p><i>Datenschnitt vom 31.05.2020</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,28 [0,11; 0,70] p=0,0038</p> <p><i>Datenschnitt vom 21.06.2021</i> <u>Gesamtpopulation</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE</p>	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,28 [0,11; 0,70] p=0,0038	
Zeit bis zum ersten UE mit PT Aszites *	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 5,5 HR: 0,15 [0,03; 0,81] p=0,0132</p> <p><i>Datenschnitt vom 31.05.2020</i> <u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 5,5 HR: 0,17 [0,03; 0,93] p=0,0235</p> <p><i>Datenschnitt vom 21.06.2021</i> <u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 5,5 HR: 0,17 [0,03; 0,93] p=0,0235</p>	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) mit SOC Untersuchungen *	<p><i>Datenschnitt vom 31.01.2019</i> <u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 4,8 HR: 0,06 [0,01; 0,55] p=0,0009</p> <p><i>Datenschnitt vom 31.05.2020</i> <u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 2,6 HR: 0,07 [0,01; 0,66] p=0,0023</p> <p><i>Datenschnitt vom 21.06.2021</i> <u>Subpopulation ECOG-PS=0</u> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 2,6 HR: 0,07 [0,01; 0,66] p=0,0023</p>	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
<p>*Anmerkung: In dieser Tabelle werden nur UE nach SOC und PT dargestellt, für die in der jeweiligen Population (Gesamtpopulation bzw. Subpopulation ECOG-PS=0) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred term) nach MedDRA; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben stellt den Goldstandard für den klinischen Nutzen dar. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der finalen Analyse vom 21.06.2021 herangezogen. In der Gesamtpopulation ergibt sich ein numerischer Vorteil für Ivosidenib + BSC (10,3 vs. 7,5 Monate; HR [95 %-KI]: 0,82 [0,58; 1,14], p-Wert: 0,2367). Für Patienten mit ECOG-PS=0

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (19,6 vs. 12,1 Monate; HR [95 %-KI]: 0,53 [0,29; 0,97], p-Wert: 0,0373). Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 92,1 %. Externe Evidenz aus der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProVIDHe berichtet zudem ein medianes OS von 15,5 Monaten (6-/12-Monats-Überleben: 80,3 %/60 %).

Aufgrund der fehlenden evidenzbasierten Standardtherapie wurde in ClarIDHy ein patientenzentriertes Studiendesign mit Crossover gewählt; bis zum Datenschnitt 21.06.2021 wechselten 70,5 % der Placebo-Patienten. Der Einfluss des Behandlungswechsels wurde mittels präspezifiziertem RPSFT-Modell adjustiert. Die adjustierte Analyse zeigt für die Gesamtpopulation einen deutlichen Vorteil für Ivosidenib + BSC mit 10,3 vs. 5,1 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,36; 0,74], p-Wert: 0,0002). Für ECOG-PS=0 ergibt sich ein medianes OS von 19,6 vs. 5,6 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,05; 0,27], p-Wert: <0,0001). Dies stellt eine statistisch signifikante, bislang nicht erreichte Verdopplung des medianen OS dar und wird durch externe Evidenz gestützt. Nach 18 Monaten lebten 30,4 % der Patienten unter Ivosidenib + BSC vs. 10,2 % unter Placebo + BSC.

Auch die Behandlungsdauer belegt den Überlebensvorteil: Zum 21.06.2021 betrug die maximale Behandlungsdauer im Ivosidenib-Arm 45,1 Monate, während sie unter Placebo vor Crossover unverändert bei 6,9 Monaten lag. Die mediane Behandlungsdauer betrug unter Ivosidenib 2,8 Monate (31.05.2020), unter Placebo 1,6 Monate. Nach Crossover zeigte sich unter Ivosidenib erneut eine mediane Dauer von 2,7 Monaten. Insgesamt wurden 26 Patienten (16 %) mindestens 1 Jahr behandelt; Patienten mit >1-jähriger Behandlung zeigten häufiger eine Tumorverkleinerung.

In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums, der äußerst schlechten Prognose der Patienten in dieser Indikation und des Mangels an Therapiealternativen, ergibt die gezeigte Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC sowohl für die Gesamt- als auch für die Subpopulation ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Tumorprogression führt regelmäßig zu einer Verschlechterung der Prognose, Symptomatik und Lebensqualität. Die Verlängerung des PFS wirkt dem entgegen und reduziert die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung; der CHMP bewertet das Herausögern von Folgetherapien und Symptomverschlechterung ebenfalls als patientenrelevanten Nutzen. PFS wird daher – neben OS und krankheitsfreiem Überleben – von der EMA als primärer Endpunkt akzeptiert.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die finale PFS-Analyse vom 31.01.2019 herangezogen. Das patientenzentrierte Crossover-Design der ClarIDHy-Studie beeinflusst den PFS-Endpunkt nicht. Unter Ivosidenib + BSC zeigte sich gegenüber Placebo + BSC in der Gesamtpopulation ein medianes PFS von 2,7 vs. 1,4 Monaten, was eine statistisch signifikante und bislang nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erreichte nahezu Verdopplung darstellt. Das Risiko für Progress oder Tod wurde um 63 % reduziert (HR [95 %-KI] 0,37 [0,25; 0,54], p-Wert: <0,0001).

Für Patienten mit ECOG-PS=0 betrug das mediane PFS 5,5 vs. 1,4 Monate, entsprechend einer statistisch signifikanten nahezu Vervierfachung. Das Risiko für Progress oder Tod sank um 73 % (HR [95 %-KI] 0,27 [0,13; 0,56], p-Wert: 0,0001).

Die deutliche Verlängerung des PFS und die klare Reduktion des Progress- oder Sterberisikos bestätigen die hohe Wirksamkeit und den therapielevanten Nutzen von Ivosidenib + BSC. Bis Monat 6 waren 32 % und bis Monat 12 22 % der Patienten progressionsfrei; im Placebo-Arm kein Patient über Monat 6 hinaus. Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 12 bzw. 24 Monaten eine PFS-Rate von 69,2 % bzw. 24,9 %. Real-World Evidenz aus der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProVIDHe zeigt ein medianes PFS von 4,7 Monaten sowie PFS-Raten von 40,1 % nach 6 Monaten und 28,2 % nach 12 Monaten.

In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums und des Mangels an Therapiealternativen, ergibt die gezeigte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC sowohl für die Gesamt- als auch für die Subpopulation ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte und deutliche patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Tumoransprechen: Krankheitskontrollrate (DCR)

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Cholangiokarzinom steht die palliative Therapie im Vordergrund, mit dem Ziel der Symptomlinderung, Stabilisierung der Erkrankung und Verlängerung der Überlebenszeit bei Erhalt der Lebensqualität. Da nach Versagen der Erstlinientherapie keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zugelassen sind, kommt der Krankheitskontrolle in dieser Situation besondere Bedeutung zu. Für die Krankheitskontrollrate (DCR) wurde zudem ein Zusammenhang mit der Lebensqualität gezeigt. Angesichts der Aggressivität des CCA und des raschen Krankheitsfortschreitens besitzt eine stabile Erkrankung unter einer gut verträglichen zielgerichteten Therapie einen hohen patientenrelevanten Nutzen; die erzielte Krankheitskontrollrate von über 50 % unter Ivosidenib bestätigt dies.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die primäre Analyse zur DCR vom 31.01.2019 herangezogen, welche die finale Analyse für diesen Endpunkt darstellt. In der Gesamtpopulation zeigte sich unter Ivosidenib + BSC ein statistisch signifikanter Vorteil mit 53,2 % gegenüber 27,9 % unter Placebo + BSC (RR [95 %-KI]: 1,92 [1,25; 2,95], p-Wert: 0,0009). Für ECOG-PS = 0 ergab sich eine DCR von 67,3 % vs. 26,3 % (RR [95 %-KI]: 2,58 [1,19; 5,60], p-Wert: 0,0023). Diese Ergebnisse belegen bei stark progredientem, IDH1-mutiertem CCA einen bislang nicht erreichten therapeutischen Erfolg.

Die verbesserte Krankheitskontrollrate durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ergibt im Anwendungsgebiet sowohl für die Gesamt- als auch für die Subpopulation ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte und deutliche patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)

Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PROs) ist in der palliativen Zweitlinie aufgrund der ungünstigen Prognose und niedriger Rücklaufquoten herausfordernd. Dennoch wurden in ClarIDHy PRO-Instrumente systematisch integriert: EORTC QLQ-C30, das krankheitsspezifische Modul European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module (EORTC QLQ-BIL21) sowie der EQ-5D VAS zur Erfassung des aktuellen Gesundheitszustandes.

Die Studienpublikation zeigt, dass unter Ivosidenib + BSC der Gesundheitszustand und die Lebensqualität besser erhalten blieben als unter Placebo + BSC. Zu Zyklus 2, Tag 1 ergaben sich statistisch signifikante Vorteile bei den QLQ-C30-Skalen Schmerz, Dyspnoe, physische, kognitive und emotionale Funktion sowie bei den QLQ-BIL21-Skalen Angst und Müdigkeit. Zu Zyklus 3, Tag 1 bestanden Vorteile für physische und emotionale Funktion. Insgesamt deuten alle Skalen konsistent auf einen Erhalt des Gesundheitszustandes und eine gute Verträglichkeit hin.

Für die patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) zeigen sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC Vorteile in einzelnen Skalen, allerdings kann aufgrund zu geringer Rücklaufquoten kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund der geringen Größe der Subpopulation und der geringen Rücklaufquoten wird für die patientenberichteten Endpunkte die Subpopulation mit ECOG=0 nicht betrachtet.

Verträglichkeit / Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse können Patienten physisch und psychisch belasten und damit die Lebensqualität beeinträchtigen. In der ClarIDHy-Studie wurden die Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungszeiten zwischen Interventions- und Vergleichsarm erfolgte für die Nutzenbewertung eine post-hoc-Analyse der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ab Erstgabe der Studienmedikation.

Für die Bewertung des Zusatz- oder geringeren Nutzens wurden – analog zum Vorgehen des IQWiG – auch Ereignisse berücksichtigt, die der Grunderkrankung zuzuordnen sein könnten. Die Sicherheitsendpunkte stellen somit eine Kombination aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen dar. Zusätzlich wurde eine Progressionsbereinigung gemäß Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.2 vorgenommen.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

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

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,54; 1,88], p-Wert: 0,9918). Die Ergebnisse für SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse für die Subpopulation mit ECOG-PS=0 sind vergleichbar. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen. Die Vergleichbarkeit des Sicherheitsprofils wird nicht durch den höheren Anteil an Progressionsereignissen im Placebo + BSC-Arm beeinflusst, da die Analysen der UE, die zum Therapieabbruch führen, mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen identische Ergebnisse zeigten.

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

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,61; 1,67], p-Wert: 0,9688). Die Ergebnisse für schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergab sich unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC gegenüber Placebo + BSC eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (HR [95 %-KI] 0,52 [0,19; 1,45], p-Wert: 0,2018). Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

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

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC, jedoch eine numerische Reduktion um 53 % (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,14; 1,53], p-Wert: 0,1982). Die Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. In der Subpopulation ECOG-PS=0 ist kein UE aufgetreten, das zum Therapieabbruch führte. Die sehr geringe Rate an Therapieabbrüchen bestätigt zudem die gute Verträglichkeit von Ivosidenib + BSC. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden in der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE mit PT Hyperkalzämie die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,67], p-Wert: 0,0041). Dieser Effekt ist deshalb von besonderer Relevanz, da Patienten mit einem IDH1-mutierten CCA häufiger von Hyperkalzämien betroffen sind als Patienten mit einem IDH1-Wildtyp CCA. Der festgestellte Effekt deutet darauf hin, dass Ivosidenib hier protektiv wirken könnte.

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

In der Subpopulation ECOG-PS=0 werden zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE mit PT Aszites die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,03; 0,93], p-Wert: 0,0235).

Des Weiteren werden in der Subpopulation ECOG-PS=0 zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE mit SOC Untersuchungen die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,66], p-Wert: 0,0023).

Die Reduktion des Risikos für die genannten UE nach SOC und PT in der Gesamt- und Subpopulation ECOG-PS=0 durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ergeben einen Hinweis auf eine patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Subgruppen

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Studienbeginn festgestellt.

Zum Datenschnitt vom 31.05.2020 ist beim Endpunkt Gesamtüberleben das Risiko für Tod in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,25; 0,86], p-Wert: 0,0123) auch ohne Adjustierung für den Behandlungswechsel. Dabei ist das mediane Überleben in der Ivosidenib + BSC-Gruppe mit 18,9 Monaten gegenüber 12,1 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe deutlich verlängert. In der Gruppe mit ECOG-PS \geq 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber 5,4 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe (HR [95 %-KI]: 1,11 [0,73; 1,69], p-Wert: 0,6157).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) ist zum Datenschnitt vom 31.05.2020 das Risiko für Tod (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,23

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[0,11; 0,47], p-Wert: <0,0001). Dabei ist das mediane Überleben in der Ivosidenib + BSC-Gruppe mit 18,9 Monaten gegenüber 12,1 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe deutlich verlängert. In der Gruppe mit ECOG-PS \geq 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber 3,9 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe ((HR [95 %-KI]: 0,74 [0,49; 1,12], p-Wert: 0,1511). Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 21.06.2021 sind konsistent. Das Risiko für Tod (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) ist in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,14; 0,53], p-Wert: <0,0001). Dabei ist das mediane Überleben in der Ivosidenib + BSC-Gruppe mit 19,6 Monaten gegenüber 8,6 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe deutlich verlängert. In der Gruppe mit ECOG-PS \geq 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber 3,9 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe ((HR [95 %-KI]: 0,77 [0,51; 1,17], p-Wert: 0,2233).

Basierend darauf ergibt die gezeigte Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC für die Gruppe ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	Ja, erheblich
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Ja, beträchtlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A (AML)

Ivosidenib + Azacitidin führt gegenüber der zVT Azacitidin zu einer signifikanten und klinisch relevanten mehr als Verdreifachung der medianen Überlebenszeit auf 29,3 Monate im Vergleich zu 7,9 Monaten und damit zu einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten und patientenrelevanten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Dies gilt insbesondere für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind. Für diese stellt Ivosidenib + Azacitidin zurzeit die einzige für IDH1-Mutationen spezifische Behandlungsoption dar. Keine der bisher verfügbaren Therapiealternativen zeigt eine mit Ivosidenib + Azacitidin vergleichbare Verbesserung der medianen Überlebenszeit, so dass die EMA entschied, den Orphan Status von Ivosidenib + Azacitidin bei der Zulassung beizubehalten. Dabei wurden u.a. folgende Aspekte berücksichtigt: Obwohl zufriedenstellende Therapien zugelassen sind, ist die Annahme eines signifikanten Vorteils von Ivosidenib gerechtfertigt. Der Sponsor hat Daten zur verbesserten Wirksamkeit gegenüber der hypomethylierenden Substanz (HMA) Azacitidin vorgelegt; die Ergebnisse indirekter Vergleiche gegenüber Venetoclax und Glasdegib zeigen bei mit Ivosidenib behandelten Patienten ein verlängertes Gesamtüberleben bei neudiagnostizierter AML. Die EMA bewertet dies als klinisch relevanten Vorteil.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei einer AML-Erkrankung sind Infektionen von besonderem Interesse, da diese eine der Hauptkomplikationen und Todesursachen der Erkrankung darstellen. In der Studie AGILE wurde gezeigt, dass unter der Behandlung mit Ivosidenib signifikant weniger Infektionen aller Schweregrade sowie schwerwiegende Infektionen auftreten. Die Ergebnisse werden zusätzlich durch die Gabe von weniger Antibiotika während der Behandlungszeit im Ivosidenib + Azacitidin-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm, dem Auftreten weniger febriler Neutropenien und schnellere und effektivere Erholung der Hämatopoese gestützt.

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens jeglicher und schwerwiegender Infektionen sowie tödlicher UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen. Dies stellt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung dar.

Auch die patientenberichteten Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) unterstreichen die Bedeutung der Verbesserungen durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust sowie Diarrhö) mindestens vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm und mit einer Verbesserung um 47 % für Verstopfung statistisch signifikant, was eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung darstellt. In der Studienpublikation wurde gezeigt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue und den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen. Darüber hinaus zeigte sich für den Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D VAS kein Nachteil für Ivosidenib. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktion gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 war für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion sowie soziale Funktion) mindestens vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm und mit einer Verbesserung um 42 % für emotionale Funktion statistisch signifikant, was einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung darstellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Den erheblichen Nutzenaspekten, u. a. einer Verdreifachung der medianen Überlebenszeit auf 29,3 Monate, stehen keine relevanten Schadensaspekte entgegen. Eine solche Verbesserung der Überlebenszeit wurde bisher in keiner randomisierten Studie der verfügbaren Therapiealternativen erreicht. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie des Behandlungsziels in der vorliegenden Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin in der vorliegenden Indikation ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen.

Anwendungsgebiet B (CCA)

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

Ivosidenib + BSC führt gegenüber der zVT Placebo + BSC im präspezifizierten, für den Behandlungswechsel mit dem RPSFT-Modell adjustierten Gesamtüberleben zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verdopplung der (adjustierten) medianen Überlebenszeit und damit zu einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten und patientenrelevanten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies gilt insbesondere für die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments, erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Für diese stellt Ivosidenib zurzeit die einzige für diese Mutation spezifische Behandlungsoption dar. Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergab sich nach Anwendung des präspezifizierten RPSFT-Modells unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein medianes OS von 19,6 vs. 5,6 Monaten.

Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 92,1 %. Die positiven Ergebnisse werden unterstützt durch Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProviDHe, die ein medianes Überleben von 15,5 Monaten bei einer Behandlung mit Ivosidenib im Real-World-Setting zeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Verbesserung des Überlebens wird auch durch eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Krankheitskontrollrate durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC gestützt. So führt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progress oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 63 % und deutlichen Erhöhung der Krankheitskontrollrate. Mit einer HR von 0,37 und einem p-Wert <0,0001 wird die Wirksamkeit und klinischen Relevanz von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich unterstrichen. Für Patienten hat ein Progress eine deutlich verschlechterte Prognose zur Folge und ist damit von hoher Patientenrelevanz. Ziel der Therapie ist eine Stabilisierung der Erkrankung und der damit verbundenen Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität für die Patienten. Die positiven Ergebnisse werden unterstützt durch Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProVIdHe, die ein medianes PFS von 4,7 Monaten bei einer Behandlung mit Ivosidenib zeigt.

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

Die Verbesserung des Überlebens wie auch des progressionsfreien Überlebens und der Krankheitskontrollrate von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ist dabei nicht, wie für eine zielgerichtete anti-Tumor Therapie im Vergleich zu rein symptomatischer Therapie zu erwarten, mit einer Erhöhung des Risikos für unerwünschte Ereignisse verbunden.

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

Das Risiko für das Auftreten einer Hyperkalzämie war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich und klinisch relevant reduziert. Dieser Effekt ist deshalb von besonderer Relevanz, da bei IDH1-mutiertem CCA gehäuft Hyperkalzämien auftreten, im Vergleich zu IDH1-Wildtyp CCA. Auch das Risiko für das Auftreten einer Dyspnoe war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich und klinisch relevant reduziert. Da eine Dyspnoe mit starken Symptomen verbunden ist, ist dies eindeutig patientenrelevant. Dies stellt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung dar.

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

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

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

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

Anwendungsgebiet A (AML)

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin ist zugelassen für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind. Die AML ist die häufigste akute Leukämieform bei Erwachsenen in Deutschland, mit jährlich rund 4.300–4.500 Fällen. Etwa 6–16 % dieser Patienten tragen eine IDH1-R132-Mutation. Die Prognose ist altersabhängig sehr schlecht: Während jüngere Patienten teils mehrjährige Überlebensraten erreichen, liegt die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 75- bis 84-Jährigen nur noch bei 6,8 % und bei über 80-Jährigen unter 5 %.

Die Zielpopulation umfasst Patienten, die aufgrund von Alter, Komorbiditäten oder eingeschränktem Allgemeinzustand nicht für kurative Ansätze wie Induktionstherapie oder allogene Stammzelltransplantation infrage kommen und lediglich nicht-intensive, individuell selektierte, palliativ ausgerichtete Behandlungen erhalten können. Diese Patientengruppe weist eine besonders schlechte Prognose und einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf auf.

Bisher verfügbare Therapieoptionen – Venetoclax-basierte Kombinationen, Glasdegib + niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC), HMA-Monotherapien oder LDAC – erzielen nur begrenzte Überlebenszeiten. Kombinationstherapien mit diesen Medikamenten sind nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignet und keine dieser Therapien adressiert die pathogene IDH1-Mutation.

Die AGILE Studie bildet die Zielpopulation adäquat ab und wurde vom G-BA in der Erstbewertung als relevant herangezogen. Ivosidenib + Azacitidin führt zu einer bisher unerreichten Verbesserung des Überlebens und signifikant höheren Remissionsraten bei guter Verträglichkeit und stellt damit eine dringend benötigte, zielgerichtete Behandlung für diese Patientengruppe dar.

Anwendungsgebiet B (CCA)

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

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

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, dem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, das mit mindestens einer systemischen Therapielinie behandelt worden ist, gibt es keine Heilungschancen und die Therapie ist palliativ. Neben Ivosidenib gibt es bislang keine weiteren zielgerichteten Arzneimittel, die für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten IDH1 R132 mutierten CCA zugelassen sind. Die schnelle Aufnahme in den Leitlinien unterstreicht die Wichtigkeit von Ivosidenib.

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

Anwendungsgebiet A (AML)

Bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, besteht ein weiterhin erheblicher therapeutischer Bedarf. Diese Patientengruppe weist aufgrund ihres häufig fortgeschrittenen Alters, bestehender Komorbiditäten sowie der aggressiven Erkrankungsbiologie eine ungünstige Ausgangsprognose auf. Die verfügbaren nicht-intensiven Therapien – darunter Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz, HMA-Monotherapien (Azacitidin oder Decitabin), Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin sowie LDAC-basierte Ansätze – ermöglichen lediglich begrenzte Verbesserungen des Krankheitsverlaufs. Die Kombinationstherapien sind nicht für alle Patienten dieser teils multimorbiden Zielgruppe geeignet und adressieren nicht die krankheitsbestimmende IDH1 Mutation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet die einzige zielgerichtete Therapieoption dar, die spezifisch gegen die IDH1-R132-Mutation gerichtet ist. Die Behandlung führt durch Hemmung der pathologischen IDH1-Enzymaktivität zu einer Reduktion der 2-Hydroxyglutarat-Spiegel und unterstützt die Wiederherstellung der myeloischen Differenzierung. In der AGILE-Studie wurde eine gegenüber den verfügbaren Vergleichstherapien bisher nicht erreichte Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie eine deutliche Zunahme der Ansprechrates in dieser Patientengruppe gezeigt. Angesichts der limitierten therapeutischen Alternativen und der hohen Krankheitslast erfüllt Ivosidenib damit einen wesentlichen ungedeckten medizinischen Bedarf und stellt eine klinisch relevante Erweiterung der nicht-intensiven Behandlungsoptionen dar. Diese relevante therapeutische Verbesserung im Vergleich zu den übrigen verfügbaren Therapieoptionen dieser Indikation wurde von der EMA bei der Bestätigung der Orphan-Designation von Ivosidenib bestätigt.

Anwendungsgebiet B (CCA)

Das Cholangiokarzinom (CCA) ist eine seltene und prognostisch ungünstige Tumorerkrankung. Insbesondere im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium besteht trotz verfügbarer systemischer Therapieoptionen ein weiterhin hoher ungedeckter medizinischer Bedarf. Für diese Patientengruppe ist die Therapie grundsätzlich palliativ ausgerichtet und zielt auf eine Verlängerung des Überlebens bei gleichzeitiger Krankheitskontrolle ab.

Nach Versagen mindestens einer systemischen Vortherapie stehen nur begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Nicht molekular stratifizierte Zweitlinientherapien zeigen insgesamt eine nur eingeschränkte Wirksamkeit und sind nicht für alle Patienten geeignet. Zugelassene zielgerichtete Therapien stehen bislang lediglich für kleine, molekular definierte Subgruppen zur Verfügung.

Für Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation bestand bis zur Zulassung von Ivosidenib keine spezifisch zugelassene, zielgerichtete Therapieoption. Ivosidenib adressiert erstmals diese molekular definierte Patientengruppe und stellt damit eine neue Behandlungsoption dar, die gezielt auf den zugrunde liegenden krankheitsrelevanten molekularen Mechanismus abzielt.

Die klinische Bedeutung von Ivosidenib spiegelt sich in der breiten Berücksichtigung in nationalen und internationalen Leitlinien wider. Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer systemischen Vorbehandlung stellt Ivosidenib damit eine relevante therapeutische Option dar, mit der erstmals ein erheblicher ungedeckter therapeutischer Bedarf dieser Zielpopulation durch eine zugelassene, zielgerichtete Therapie adressiert wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	105 – 293
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	35 – 89
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Gesamte Population A	Erheblich	105 – 293
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Gesamte Population B	Beträchtlich	35 – 89

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

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin*: 1. Jahr: 212.371,11 Folgejahre: 212.284,73
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Ivosidenib: 1. Jahr: 158.674,74 Folgejahre: 158.588,36

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostizierte akute myeloische	Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer	Azacitidin: 1. Jahr: 53.696,37 Folgejahre: 53.696,37

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	Leukämie (AML) mit Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist		IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	
		Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Decitabin: 1. Jahr: 82.709,25 Folgejahre: 82.709,25
		Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin*: 1. Jahr: 117.986,57 Folgejahre: 117.986,57
		Venetoclax in Kombination mit Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Venetoclax in Kombination mit Azacitidin*: 1. Jahr: 130.715,39 Folgejahre: 130.715,39
		Venetoclax in Kombination mit Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Venetoclax in Kombination mit Decitabin*: 1. Jahr: 159.728,27 Folgejahre: 159.728,27
B	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation, mit mindestens einer systemischen Vortherapie	Best Supportive Care (BSC)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Best Supportive Care (BSC): Patientenindividuell unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Pemigatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Pemigatinib: 1. Jahr: 123.343,71 Folgejahre: 123.154,39
		Futibatinib (nur für Patienten mit FGFR2-Fusion oder -Rearrangement)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Futibatinib: 1. Jahr: 109.759,65 Folgejahre: 109.673,27
		Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSI-H oder einer dMMR)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Pembrolizumab: 1. Jahr: 83.548,31 oder 82.604,01 Folgejahre: 83.327,39 oder 82.383,09
		FOLFOX (nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	FOLFOX*: 1. Jahr: 31.036,59 Folgejahre: 30.926,19

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>* Wert setzt sich aus den Jahrestherapiekosten beider Kombinationspartner zusammen.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair); FOLFOX: Kombination aus Folsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F), Oxaliplatin (OX); FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability-High)</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

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

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

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

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

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

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Tibsovo[®] enthält Empfehlungen für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung sowie individuelle Dosisanpassungen, die je

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Bedingungen oder Einschränkungen

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

Informationen zum Risikomanagementplan

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

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

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