

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (TIBSOVO®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 3 A

Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	21
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	44
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	46
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	85
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	107
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	114

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	114
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: 2024 ELN-Risikoklassifikation für Patienten bei Erstdiagnose unter nicht-intensiven Therapien	30
Tabelle 3-2: Ansprechkriterien bei AML	31
Tabelle 3-3: FAB-Klassifikation nach Baum 2019; Bennett et al. 1976	34
Tabelle 3-4: WHO-Klassifikation akute myeloische Leukämie (AML).....	35
Tabelle 3-5: Übersicht über wichtige epidemiologische Kennzahlen der AML (C92.0/3 – 8, C93.0, C94.0/2/4) für das Jahr 2021 – 2023 in Deutschland	47
Tabelle 3-6: Geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen der AML bei Erwachsenen	49
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	51
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation von Ivosidenib im Anwendungsgebiet AML.....	52
Tabelle 3-9: 5-Jahres-Prognose der GKV-Zielpopulation	53
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	79
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	80
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	82
Tabelle 3-18: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	90
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	100
Tabelle 3-20: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	100
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	101
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	107
Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	116

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämatopoese (Eigene Darstellung nach Hugler 2022)	26
Abbildung 2: Ansammlung von undifferenzierten myeloischen Vorläuferzellen im Knochenmark (Brandts et al. 2018)	27
Abbildung 3: Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Patienten gemäß DGHO-Leitlinie	42
Abbildung 4: Altersspezifische Neuerkrankungsrate für die akute myeloische Leukämie (C92.0, C92.3 – 8, C94.0, C94.2, C94,4) in Deutschland nach Alter und Geschlecht für die Jahre 2021–2023 (RKI 2025).....	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2-HG	2-Hydroxyglutarat
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
ABDATA	Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
APL	Akute promyelozytäre Leukämie
ASXL1	Additional Sex Combs-Like 1
ASH	American Society of Hematology
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCOR	BCL6 corepressor
BCR	Breakpoint Cluster Region Protein
BCR-ABL1	Breakpoint Cluster Region Protein - ABL proto-oncogene 1
BPDCN	Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm
CBF	Kernbindungsfaktor
CBFB-MYH11	Core-binding Factor Subunit-Beta Myosin-11
CEBPA	CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha
CHIP	Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalovirus
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CR	Komplette Remission
CRh	CR mit teilweiser hämatologischer Erholung
CR _{hMRD} -	CR mit teilweiser hämatologischer Erholung ohne minimale Resterkrankung
CRi	CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung

Abkürzung	Bedeutung
CR _{iMRD} -	CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung ohne minimale Resterkrankung
CR _{MRD} -	CR ohne minimale Resterkrankung
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrome P450
DDX4	DEAD-box Helicase 41
DEK	DEK Proto-oncogene
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossiers 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.
EVII	Ecotropic Viral Integration Site 1
EZH2	Enhancer of Zeste Homolog 2
FAB	French-American-British
FLT3	Fms-like Tyrosine Kinase 3
FLT3-ITD	Fms-like Tyrosine Kinase 3-Internal Tandem Duplication
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
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
HCT-CI	Haemopoietic cell transplantation – specific comorbidity index
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HMA	Hypomethylierende Substanz
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IDH2	Isocitrat-Dehydrogenase-2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITD	Interne Tandemduplikationen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KMT2A	Lysine Methyltransferase 2A
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDAC	Niedrig dosiertes Cytarabin
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MECOM	MDS1 and EVI1 Complex Locus
MFC	Multiparameter-Durchflusszytometrie
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
mIDH	Mutiertes IDH
ml	Milliliter
MLFS	Morphologischer leukämiefreier Zustand
MPO	Myeloperoxidase
MRD	Minimale Resterkrankung
MRTFA	Myocardin-Related Transcription Factor A
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOS	Not Otherwise Specified
NPM1	Nucleophosmin 1
NRAS	Neuroblastoma-RAS Viral Oncogene Homolog
NUP98	Nucleoporin 98
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3
OATP1B1/3	Organisches Anionen-transportierendes Polypeptid 1B1/3
OS	Gesamtüberleben
OTC	Over-the-Counter
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PML-RARA	Promyelocytic Leukemia/Retinoic Acid Receptor Alpha
PR	Partielle Remission
PTD	Partielle Tandemduplikation
PZN	Pharmazentralnummer
qPCR	Quantitative Polymerase-Kettenreaktion
QTc	QT Intervall
RBM15	RNA Binding Motif Protein 15
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RUNX1	Runt-Related Rranscription Factor 1
RUNX1T1	RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SRSF2	Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2
STAG2	Stromal Antigen 2
tAML	Behandlungsbedingte AML

Abkürzung	Bedeutung
TCL1	T-Cell Leukemia/Lymphoma 1
TKD	Tyrosine Kinase Domain
TP53	Tumor Protein P53
U2AF1	U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen
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
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Ivosidenib (Tibsovo[®]) ist in Kombination mit Azacitidin zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind (Servier Deutschland GmbH 2023). Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, die in der Verordnung EG Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) hinterlegt sind, werden erfüllt. Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) kam

bei der Bewertung von Ivosidenib zum Schluss, dass in der Europäischen Union zwar zufriedenstellende Methoden zur Behandlung von AML zugelassen sind, Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin jedoch für Betroffene von potenziell erheblichem Nutzen sein kann (EMA 2023). Daher ist Ivosidenib im Konsens als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen worden (Europäische Kommission 2023). Dies hatte zum Zeitpunkt der Markteinführung zur Folge, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht erforderlich war. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen (einschließlich Umsatzsteuer) innerhalb von 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 (VerfO) zu übermitteln, legt die Servier Deutschland GmbH die notwendigen vollständigen Nachweise eines Zusatznutzens gegenüber der zVT vor.

Für Ivosidenib liegt im betrachteten Anwendungsgebiet die multizentrische, zweiarmige, randomisierte (1:1), doppelt-verblindete Zulassungsstudie der Phase 3 AGILE vor. In dieser Studie wird die Wirksamkeit, Sicherheit und der Einfluss auf die Lebensqualität von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Azacitidin-Monotherapie (Placebo + Azacitidin) bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit IDH1-R132-Mutation verglichen, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird als zVT Azacitidin-Monotherapie herangezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 13. April 2022 stattgefunden (Beratungsanforderung 2022-B-019). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 24. Mai 2022 festgehalten (G-BA 2022). Der G-BA hatte folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt (G-BA 2022):

- Azacitidin

oder

- Decitabin

oder

- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

oder

- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

oder

- Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Die Herleitung der zVT des G-BA erfolgte auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo. Für die Bestimmung der zVT wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet eine alleinige Best-Supportive-Care nicht in Frage kommt, Ivosidenib nicht für akute promyelozytäre Leukämie (APL) indiziert ist und eine fehlende Eignung der Patienten für Standard-Induktionschemotherapie vorliegt (G-BA 2022).

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet, konnte der Zusatznutzen gemäß den Ausführungen des G-BA mittels Single-Komparator-Studie gegenüber Azacitidin Monotherapie als zVT abgeleitet werden. Der G-BA beschloss, am 28. Januar 2024 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (G-BA 2024b).

Nach der Überschreitung der Umsatzschwelle und Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß Kapitel 5, § 5 Absatz 1 bis 6 Verfo zu übermitteln, erfolgte ein weiteres Beratungsgespräch, für das bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Dossiers keine finale Niederschrift vorlag. Die Position der Servier Deutschland GmbH wird auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfo im Folgenden dargestellt.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Wirkstoffe Azacitidin, Cytarabin, Daunorubicin, Decitabin, Decitabin/Cedazuridin, Doxorubicin, Etoposid, Glasdegib, Histaminhydrochlorid, Idarubicin, Ivosidenib, Mitoxantron, Tioguanin und Venetoclax zugelassen.

Neben der Kombination von Ivosidenib und Azacitidin kommen derzeit fünf weitere in Deutschland zur Erstlinien-Behandlung der AML zugelassenen Arzneimittel bzw. Arzneimittelkombinationen für Patienten in Betracht, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind:

- Azacitidin

- Decitabin
- Decitabin/Cedazuridin
- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC)
- Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA; Azacitidin oder Decitabin).

Damit sind diese Arzneimittel bzw. Arzneimittelkombinationen als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet neu diagnostizierte AML bei erwachsenen Patienten mit einer IDH1-Mutation, die für eine intensive Induktionstherapie nicht in Frage kommen, grundsätzlich als zVT geeignet.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung wie z. B. eine Stammzelltransplantation ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Die folgenden Beschlüsse über Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V sind identifiziert worden:

- Decitabin (Beschluss vom 02. März 2013) (G-BA 2013)
- Glasdegib (Beschluss vom 18. Februar 2021) (G-BA 2021a)
- Venetoclax (Beschluss vom 02. Dezember 2021) (G-BA 2021b)
- Ivosidenib (Beschluss vom 18. Januar 2024) (G-BA 2024b)
- Decitabin/Cedazuridin (Beschluss am 15. August 2024) (G-BA 2024c)

Hydroxycarbamid bei chronischer myelomonozytärer Leukämie (Teil A, Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie) (G-BA 2025).

Decitabin ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen und ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. Am 02. Mai 2013 hat der G-BA einen geringen Zusatznutzen beschlossen (G-BA 2013).

Glasdegib wird angewendet in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (lowdose cytarabine) für die Behandlung von neu diagnostizierter de novo oder sekundärer AML bei

erwachsenen Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie infrage kommen. Der G-BA hat am 18. Februar 2021 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beschlossen (G-BA 2021a).

Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Der G-BA beschloss einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (G-BA 2021b).

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Am 18. Januar 2024 beschloss der G-BA für das Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Ivosidenib einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (G-BA 2024b).

Decitabin/Cedazuridin wird als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt, angewendet. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT ist nicht belegt worden (G-BA 2024a).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für die zielgerichtete Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, lediglich Ivosidenib bisher vom G-BA bewertet und ein patientenrelevanter Nutzen festgestellt worden ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Zur Ermittlung des Stands der aktuellen medizinischen Erkenntnisse wurde eine orientierende Recherche nach nationalen, europäischen und internationalen Leitlinien für das vorliegende Anwendungsgebiet durchgeführt. Dabei sind folgende relevante Leitlinien im Anwendungsgebiet identifiziert worden:

- Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO): Akute Myeloische Leukämie (AML) (DGHO 2025)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (Pollyea et al. 2025)
- American Society of Hematology (ASH): 2025 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults (Sekeres et al. 2025)

Die Kombination aus Ivosidenib + Azacitidin wird in den aktuellen DGHO, NCCN und ASH-Leitlinien, basierend auf den Daten der AGILE-Studie, explizit als zielgerichtete Erstlinientherapie für AML-Patienten mit einer IDH1-Mutation, für die eine intensive Therapie nicht in Frage kommt, empfohlen (DGHO 2025; Pollyea et al. 2025; Sekeres et al. 2025). Hervorzuheben ist, dass ausschließlich Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin spezifisch auf

die Behandlung der AML mit vorliegender IDH1-R132-Mutation ausgerichtet ist und damit die einzige zielgerichtete Erstlinientherapie für diese molekulare Subgruppe darstellt. Bereits in ihrer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Ivosidenib im Jahr 2023 hat die DGHO die Kombination aus Ivosidenib + Azacitidin ausdrücklich als „*der neue Standard*“ für IDH1-R132-mutierte AML-Patienten, die keine intensive Therapie erhalten können, bezeichnet (G-BA 2024d). Dies sowie die schnelle und konsistente Aufnahme von Ivosidenib in nationale und internationale Leitlinien unterstreicht den hohen Stellenwert dieser Therapieoption für die Zielpopulation und belegt ihren Status als aktueller Standard für Patienten im Anwendungsgebiet (DGHO 2025; Pollyea et al. 2025; Sekeres et al. 2025).

In der NCCN-Leitlinie haben sowohl die Kombinationstherapie Azacitidin+Ivosidenib als auch Azacitidin+Venetoclax eine „Kategorie 1“ Empfehlung für Patienten mit AML mit IDH1-Mutation, die nicht für eine intensive Induktionstherapie geeignet sind, erhalten (Pollyea et al. 2025). Auch in den DGHO und ASH Leitlinien wird, mangels direkter Vergleichsstudie, Azacitidin in Kombination mit Ivosidenib und HMA-basierte Kombinationstherapien mit Venetoclax als gleichwertige Therapiealternativen berücksichtigt (DGHO 2025). Für Ivosidenib zeigt sich in dem Indikationsgebiet ein bisher unerreichtes medianes OS von 29,3 Monaten sowie ein günstiges Nebenwirkungsprofil mit einer niedrigen Rate von ausgeprägten Zytopenien und febrilen Neutropenien (DGHO 2025). Eine solche Verbesserung der Überlebenszeit wurde bisher in keiner randomisierten Studie der verfügbaren Therapiealternativen erreicht. Auch der Orphan-Maintenance Bericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bestätigt den klinisch relevanten Vorteil und die erhebliche Verbesserung für die Patienten durch Ivosidenib gegenüber den damals zugelassenen Therapieoptionen (EMA 2023).

Wie bereits im ersten Beratungsgespräch und zur ersten Beschlussfassung wird die HMA-Monotherapie unverändert als Therapieoption zweiter Priorität in den DGHO Leitlinien im Anwendungsgebiet empfohlen (DGHO 2022, 2025). Dies zeigt sich auch in den NCCN und ASH Leitlinien, diese empfehlen HMA-Monotherapie ebenfalls für bestimmte Patienten (Sekeres et al. 2025). Diese leitlinienbasierte Differenzierung entspricht dem in der Literatur betonten Konzept einer individualisierten Therapie älterer AML-Patienten. In dieser Patientenpopulation sollte die Behandlungsentscheidung primär an Fitness, Komorbiditäten, Krankheitsbiologie und Therapiezielen ausgerichtet werden (Ferrara et al. 2025; Leeuw et al. 2022). Entsprechend der Empfehlung einer europäischen Expertengruppe aus dem Jahr 2025 stellen HMA wie Azacitidin oder Decitabin bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie ungeeignet sind, weiterhin eine relevante Therapieoption dar. Insbesondere bei unfitten, älteren oder komorbiden Patienten, bei erhöhtem Risiko für therapieassoziierte Myelosuppression oder Infektionen, bei bestimmten molekularen Konstellationen (z. B. Tumor Protein P53 [TP53]-Mutationen), bei Kontraindikationen gegen Venetoclax oder auf ausdrücklichen Patientenwunsch behält die HMA-Monotherapie einen wichtigen Stellenwert als leitlinienkonforme Behandlungsoption (Ferrara et al. 2025).

Die Leitlinien verdeutlichen, dass bei IDH1-mutierten AML-Patienten, die ungeeignet für eine intensive Chemotherapie sind, die gezielte Behandlung mit Ivosidenib in Kombination mit

Azacitidin empfohlen wird. Diese Empfehlung basiert auf spezifischer Evidenz für Patienten mit IDH1-Mutation. Unverändert seit den letzten Updates der Leitlinien werden neben den Venetoclax-basierten Kombinationstherapien, die HMA-Monotherapien Azacitidin oder Decitabin als Behandlungsoption im Anwendungsgebiet von den Leitlinien beschrieben, um die gesamte Population im vorliegenden Indikationsgebiet adäquat behandeln zu können. Die europäische Expertengruppe fasst die Behandlungsempfehlung bei älteren Patienten, die ungeeignet für eine intensive Behandlung sind, wie folgt zusammen: Abhängig vom Grad der Frailty sowie der ärztlichen Einschätzung und dem Patientenwunsch kommen entweder eine Kombination aus HMA und Venetoclax, eine HMA-Monotherapie oder eine Best Supportive Care in Betracht (Ferrara et al. 2025).

Über die Leitlinien hinaus weist auch die Versorgungsrealität darauf hin, dass die HMA-Monotherapie weiterhin eine relevante Behandlungsoption in der Versorgung darstellt und nicht vollständig von den Kombinationstherapien abgelöst wurde (Acker et al. 2024; Solana-Altabella et al. 2025; Ucciero et al. 2023). In einer aktuellen multizentrischen retrospektiven Real-World-Analyse an drei deutschen Zentren, erhielten rund 40 % der AML-Patienten, die für eine intensive Chemotherapie ungeeignet waren, eine HMA-Monotherapie (Acker et al. 2024). Neben dieser Real-World-Evidenz wies auch die DGHO im Rahmen der Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren von Decitabin/Cedazuridin im Juli 2024 darauf hin, dass HMA-Monotherapien, weiterhin eine relevante Therapieoption für Patienten darstellen, die für eine Kombinationstherapie mit Venetoclax nicht infrage kommen oder diese ablehnen (G-BA 2024e).

Decitabin/Cedazuridin ist zum aktuellen Zeitpunkt, das letzte Nutzenbewertungsverfahren, das vom G-BA im Anwendungsgebiet „Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die für eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommen“ durchgeführt wurde. In diesem Verfahren bestimmte der G-BA in seinem Beschluss im August 2024 die folgende zVT (G-BA 2024a):

- Azacitidin
- oder
- Decitabin
- oder
- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin
- oder
- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin
- oder
- Venetoclax in Kombination mit Decitabin“ (G-BA 2024a)

Zur Herleitung der zVT zog der G-BA die Leitlinien des NCCN und der American Society of Hematology (ASH) sowie die schriftliche Äußerung der DGHO heran (G-BA 2024c).

Seit der Festlegung der zVT im G-BA Beschluss von Decitabin/Cedazuridin im August 2024 (G-BA 2024a) haben sich weder die Evidenzlage noch der Versorgungsalltag in Deutschland verändert. Es liegen auch keine entscheidungsrelevanten Änderungen in den Leitlinienempfehlungen vor, die eine Änderung der zVT begründen würden. Die Rolle der Kombination aus Venetoclax + HMA sowie Azacitidin bzw. der HMA-Monotherapie bleibt unverändert (DGHO 2022, 2025; G-BA 2021b; Pollyea et al. 2022; Pollyea et al. 2025). Daher sind alle Therapieoptionen, die im Decitabin/Cedazuridin Verfahren herangezogen wurden, als relevante Behandlungsoptionen und Teil der zVT in diesem Nutzenbewertungsverfahren für Ivosidenib einzustufen, sodass der Nachweis eines Zusatznutzens anhand einer Single-Komparator-Studie als sachgerecht angesehen wird.

Zusammenfassung

- Ivosidenib + Azacitidin stellt für die vorliegende Zielpopulation den aktuellen Therapiestandard dar und ist die einzige zielgerichtete Erstlinientherapie bei IDH1-mutierter AML.
- Basierend auf einem individualisierten Therapiekonzept bei älteren AML-Patienten sollte die Behandlungsentscheidung an Fitness, Komorbiditäten, Krankheitsbiologie, Therapiezielen sowie der ärztlichen Einschätzung und dem Patientenwunsch ausgerichtet werden.
- Auf Basis der vier Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo kommen entweder eine Kombination aus HMA und Venetoclax, eine HMA-Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin in Betracht. Dies entspricht der Empfehlung nationaler und internationaler Leitlinien, der Empfehlung von deutschen und europäischen Experten sowie dem Versorgungsalltag unter anderem in Deutschland. Basierend auf diesen Therapieoptionen ist es möglich, die gesamte Population im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat zu behandeln.
- Seit dem G-BA-Beschluss zu Decitabin/Cedazuridin im August 2024 liegen keine neue Evidenz 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation von Ivosidenib, der EMA/COMP Position zur Orphan-Drug-Designation von Ivosidenib, Therapie-Leitlinien im Anwendungsgebiet, Übersichts- und Originalarbeiten sowie auf Beschlüssen und tragenden Gründen des G-BA und den Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu

einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Acker F, Chromik J, Tiedjen E, et al. 2024. *Real-world effectiveness of first-line azacitidine or decitabine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia patients unfit for intensive therapy*. European journal of haematology. 2024; 113 (5): 623–630. <https://doi.org/10.1111/ejh.14278>.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Akute myeloische Leukämie (AML)* [online]. 2022 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/version-01092023T105042/@@guideline/html/index.html>.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Akute Myeloische Leukämie (AML)* [online]. 2025 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
4. Europäische Kommission. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tibsovo - Ivosidenib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates; C(2023)3129 (final)* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA). *EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application; Tibsovo (ivosidenib); Sponsor: Les Laboratoires Servier; EMADOC-360526170-1417853* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
6. Ferrara F, Geissler K, Mehta P, et al. 2025. *Unmet needs in patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive approaches: perspectives from a European expert panel*. Frontiers in oncology. 2025; 15 (k. A.): 1642472. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1642472>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Decitabin* [online]. 2013 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1703/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glasdegib (Akute myeloische Leukämie, Kombination mit Cytarabin (LDAC))* [online]. 2021a [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4705/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_BAnz.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von*

- Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie)* [online]. 2021b [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5156/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-019: Ivosidenib zur Behandlung der neu diagnostizierten AML, eine intensive Therapie ist nicht angezeigt.* [unveröffentlicht]. 2022.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie); Vom 15. August 2024* [online]. 2024a [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6769/2024-08-15_AM-RL-XII_Decitabin_Cedazuridin_D-1030_BAnz.pdf.
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)* [online]. 2024b [Zugriff: 06.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6410/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_BAnz.pdf.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie); Vom 15. August 2024* [online]. 2024c [Zugriff: 05.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10737/2024-08-15_AM-RL-XII_Decitabin_Cedazuridin_D-1030_TrG.pdf.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation; über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)* [online]. 2024d [Zugriff: 20.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11639/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_ZD.pdf.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie); Vom 15. August 2024* [online]. 2024e [Zugriff: 05.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10944/2024-08-15_AM-RL-XII_Decitabin_Cedazuridin_D-1030_ZD.pdf.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)* [online]. 2025 [Zugriff: 05.02.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1032/AM-RL-VI-Off-label-2025-08-29.pdf>.

17. Leeuw DC de, Ossenkoppele GJ, Janssen JJWM 2022. *Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Deserve Individualized Treatment*. *Current oncology reports*. 2022; 24 (11): 1387–1400. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01299-9>.
18. Pollyea DA, Altman JK, Assi R, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia; Version 3.2026* [online]. 2025 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411>.
19. Pollyea DA, Altman JK, Bhatt VR et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia; Version 3.2022* 2022.
20. Sekeres MA, Mattison RJ, Artz AS, et al. 2025. *American Society of Hematology 2025 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults*. *Blood advances*. 2025; k. A. (k. A.): 1–83. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025017934>.
21. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.
22. Solana-Altabella A, Rodríguez-Veiga R, Martínez-Cuadrón D, et al. 2025. *A systematic review of venetoclax for the treatment of unfit AML patients in real-world: is all that glitters gold?* *Annals of hematology*. 2025; 104 (2): 913–935. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05891-w>.
23. Ucciero A, Pagnoni F, Scotti L, et al. 2023. *Venetoclax with Hypomethylating Agents in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Survival Data from Real-World Studies*. *Cancers*. 2023; 15 (18): 1–13. <https://doi.org/10.3390/cancers15184618>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Hintergrund akute myeloische Leukämie

Unter dem Begriff Leukämie versteht man im Allgemeinen eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems. Leukämien werden nach Aggressivität des Krankheitsverlaufes und nach

dem betroffenen Zweig der Hämatopoese (myeloisch oder lymphatisch) eingeteilt. Die vier häufigsten Leukämie-Formen sind die AML, die chronisch myeloische Leukämie (CML), die akute lymphatische Leukämie (ALL) und die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) (DKFZ 2020; RKI und ZfKD 2024).

Bei den myeloischen Leukämien entarten Zelltypen des myeloischen Zweigs der Hämatopoese. Je nachdem in welchem Stadium der Differenzierung die Entartung stattfindet wird zwischen der chronischen und der akuten Form unterschieden. Bei der akuten Form der myeloischen Leukämie ist eine myeloische Vorläuferzelle im frühen Stadium der Differenzierung betroffen, wodurch die gesunde Hämatopoese stark eingeschränkt ist. Dem gegenüber ist bei der chronischen Form der Erkrankung ein weiter ausdifferenzierter Zelltyp betroffen, wodurch die gesunde Hämatopoese weniger drastisch eingeschränkt wird. Dementsprechend zeigen die chronische Leukämien in der Regel einen langsameren und milderen Krankheitsverlauf, wohingegen eine akute Leukämie mit einer schnellen Entwicklung der Symptomatik und einem rapiden Fortschreiten einhergeht, weswegen eine effektive anti-leukämische Behandlung essentiell ist (Leukemia & Lymphoma Society 2021).

Die unterschiedlichen Leukämieformen sind in die Kodierungen C91 – C95 gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) eingeordnet. Die AML wird mit C92.0 kodiert.

In Deutschland wurde im Jahr 2023 bei 4.620 Personen eine AML diagnostiziert (RKI 2025). Das Risiko, an einer Leukämie zu erkranken, sinkt bis zum 30. Lebensjahr und steigt danach wieder an. Das mediane Erkrankungsalter bei Leukämien liegt bei über 70 Jahren (Baden et al. 2025; Kraywinkel und Spix 2017). Für die AML liegt das mediane Erkrankungsalter laut einer bundesweiten, bevölkerungsbasierten Analyse (2016 – 2021) bei 72,8 Jahren (Baden et al. 2025). Die AML ist die häufigste akute Leukämieform bei Erwachsenen in Deutschland (Baden et al. 2025; Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016).

Die Prognose hängt sowohl von krankheitsspezifischen als auch patientenspezifischen Faktoren ab. Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren ist das Alter der Patienten. Kinder haben die besten Überlebenaussichten, wohingegen speziell ältere Patienten die ungünstigste Prognose aufweisen (DGHO 2025).

Pathogenese

Die AML ist eine maligne Neoplasie der Myelopoese, die auf verschiedene chromosomale und genetische Veränderungen der myeloischen Vorläuferzellen zurückzuführen ist (DGHO 2025; Pelcovits und Niroula 2020).

Bei der gesunden Hämatopoese werden aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark zunächst myeloische und lymphatische Vorläuferzellen gebildet. Anschließend entwickeln sie sich zu funktionsfähigen Blutzellen fort. Aus den myeloischen Vorläuferzellen differenzieren sich Erythrozyten und Thrombozyten sowie Granulozyten und Monozyten, während aus den lymphatischen Vorläuferzellen Lymphozyten entstehen (siehe Abbildung 1) (Kompetenznetz Leukämien 2015a).

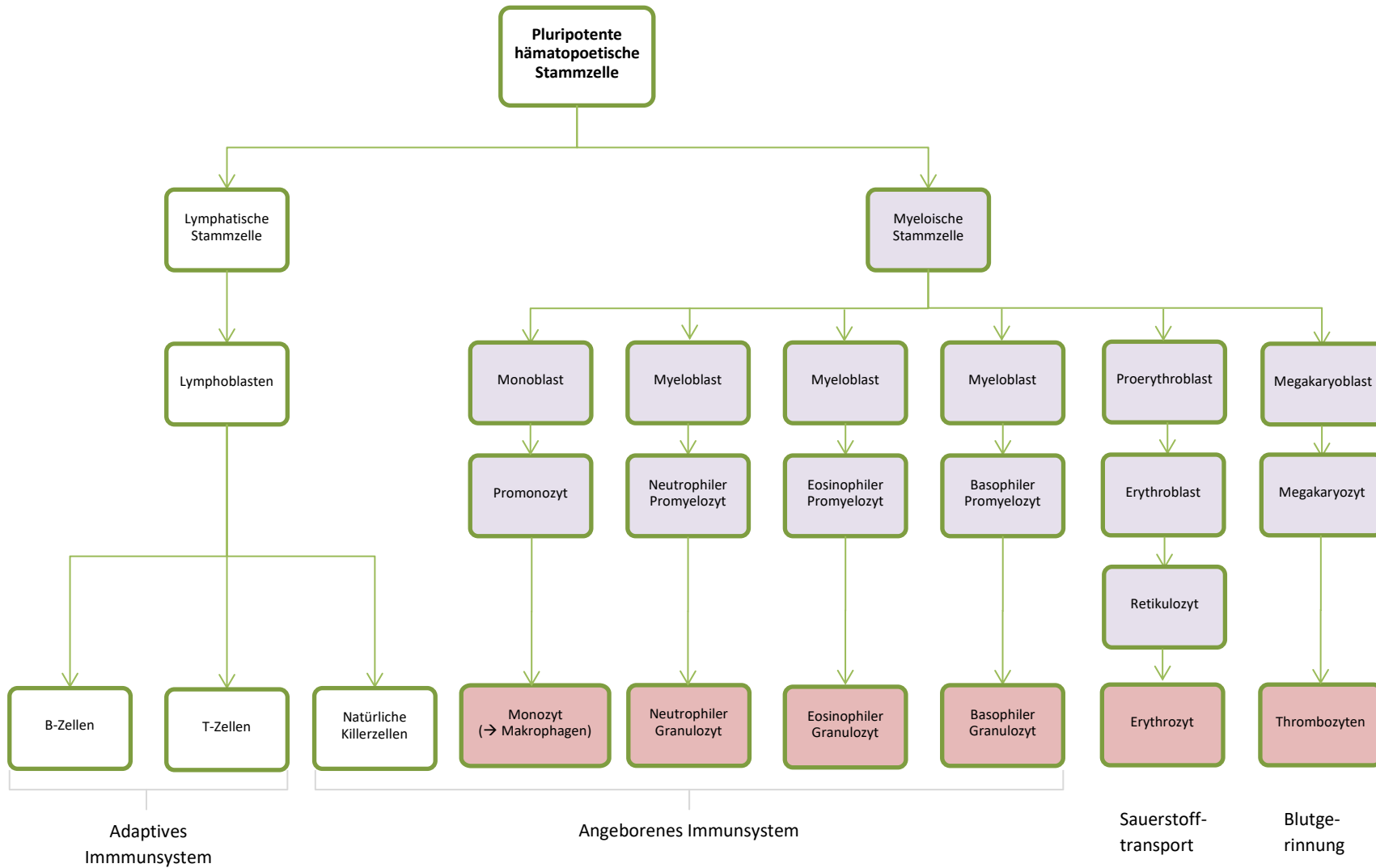


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämatopoese (Eigene Darstellung nach Hugler 2022)

Ursprung der AML ist die pathologische Proliferation undifferenzierter myeloider Vorläuferzellen. Die Akkumulation dieser Vorläuferzellen verdrängt die gesunde Hämatopoese und führt zu den klinischen Konsequenzen der Neutropenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Die undifferenzierten, leukämischen Blasten können außerhalb des Knochenmarks aufgrund der Blutzirkulation auch in anderen Organen (Lymphknoten, Leber, Milz, Zentralnervensystem, Haut und Knochen) nachgewiesen werden (DGHO 2025).

Die steigende Belastung des Knochenmarks und peripheren Bluts mit Blasten, bzw. der verdrängende Effekt auf die Hämatopoese und das Eindringen in andere Gewebe, führt zum klinischen Bild der AML. Unbehandelt versterben die Patienten innerhalb weniger Wochen (DGHO 2025).

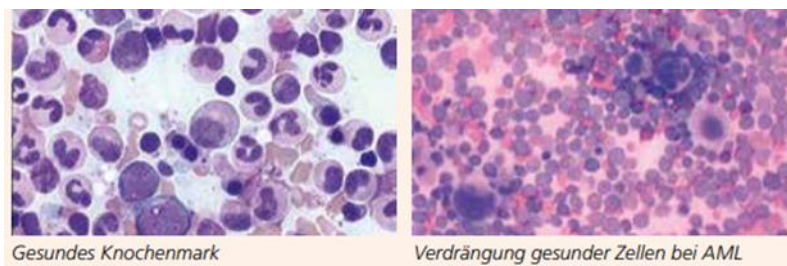


Abbildung 2: Ansammlung von undifferenzierten myeloischen Vorläuferzellen im Knochenmark (Brandts et al. 2018)

Der AML liegen komplexe und heterogene genetische Abnormalitäten zugrunde. Neben chromosomalen Aberrationen spielen somatische genetische Veränderungen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung einer AML (DGHO 2025).

Zu den häufigsten somatischen Mutationen zählen Veränderungen in den Genen *FLT3*, *NPM1* und *DNMT3A*, *IDH1* und *IDH2*. Bei bis zu 16 % der AML-Patienten liegt eine Mutation des *IDH1*-Gens vor (Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021; DGHO 2025; Middeke et al. 2022; Pirozzi und Yan 2021). Typischerweise ist bei einem Patienten mehr als nur eine Driver-Mutation zu finden, welche ursächlich für die pathologische Proliferation der myeloischen Zellen ist (Bullinger et al. 2017; Issa und DiNardo 2021). Einige der genetischen Veränderungen haben darüber hinaus direkten Einfluss auf die Prognose und Behandlungsstrategien der AML (Issa und DiNardo 2021).

Risikofaktoren

Die genaue Ursache der zytogenetischen Veränderungen ist nicht bekannt. Allgemein können zur Entwicklung einer akuten Leukämie neben Umwelteinflüssen auch Lebensstilfaktoren beitragen (Ma et al. 2010).

Zu den bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer AML zählen die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung, Benzolen, Tabak, Mineralölprodukten, Farben, Ethylenoxiden, Herbiziden und Pestiziden (DGHO 2025). Ebenso kann eine therapieassoziierte AML infolge vorangegangener Behandlungen mit Radiotherapeutika oder Zytostatika, üblicherweise Alkylantien

und Topoisomerase-II-Hemmer, mehrere Jahre nach Anwendung auftreten (DGHO 2025; RKI 2023).

Des Weiteren gibt es nicht selten einen Zusammenhang mit Vorerkrankungen des Knochenmarks, wie dem myelodysplastischen Syndrom (MDS), MDS-typische Morphologie bzw. Zytogenetik (DGHO 2025) oder genetische Erkrankungen wie Trisomie 21 (Brandts et al. 2018; RKI 2023).

Ferner ist eine sogenannte altersassoziierte klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP) ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung einer AML. Sie weist somatische Mutationen in Blut- oder Knochenmarkzellen nach, erfüllt aber keine weiteren Kriterien für eine hämatologische Neoplasie. Jedoch beträgt die Transformationsrate zur hämatologischen Neoplasie bis zu 1 % im Jahr (Heuser et al. 2016). Am häufigsten betroffen sind die Gene *DNMT3A*, *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *TP53*, *U2AFL*, *JAK2*, *RUNX1* und *IDH2* (DGHO 2025).

Klinisches Bild

Die Symptomatik einer AML, die sich innerhalb weniger Wochen bis Monate entwickeln kann, ist häufig unspezifisch und damit oft nicht eindeutig zuordenbar. Zu Beginn kann die Erkrankung asymptomatisch verlaufen, sodass sie teils erst bei einer routinemäßigen Untersuchung erkannt wird (DGHO 2025; Stubbins et al. 2022).

Die klinischen Konsequenzen der Depletion gesunder Blutzellen belaufen sich auf die Symptome des Mangels an Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten. Da neutrophile Granulozyten als Teil des zellulären Immunsystems eine der wichtigsten primären Abwehrmechanismen darstellen, ist das Infektionsrisiko bei einer Neutropenie stark erhöht, weswegen systemische Mykosen und bakterielle Infektionen auftreten können (Bochennek et al. 2021). Dyspnoe, Fatigue, Leistungsminderung und Blässe stellen Anzeichen einer Anämie dar, während bei einer Thrombozytopenie die Blutungsneigung erhöht ist und in Form von Petechien, Ekchymosen, Menorrhagie oder Epistaxis auftritt (DGHO 2025).

Durch eine zunehmende hämatopoetische Insuffizienz infolge der blastären Knochenmarkinfiltration sowie durch unspezifische Allgemeinsymptome geprägt, ist das klinische Erscheinungsbild der AML sehr variabel. Üblicherweise entstehen die Symptome durch eine vorliegende Zytopenie und zusätzlich durch die Infiltration des peripheren Gewebes, wie der Leber, Milz, Zahnfleisch und Haut. Die Infiltration des peripheren Gewebes kann zur Vergrößerung von Leber und Milz, dessen Folgen Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit beinhalten, sowie zu Knochen- und Gelenkschmerzen führen (Brandts et al. 2018; DGHO 2025).

Darüber hinaus entwickelt sich häufig durch eine Überproduktion von Blasten eine Leukozytose, die eine Leukostase mit Hypoxie, neurologischen Symptomen, retinalen Einblutungen und pulmonalen Verschattungen mit sich bringen kann (DGHO 2025).

Da alle Symptome auch bei anderen, vergleichsweise harmlosen Erkrankungen auftreten, ist eine schnelle Differentialdiagnostik wichtig (DGHO 2025).

Prognostische Faktoren

Die prognostischen Faktoren der AML können unterteilt werden in solche, die mit den Patientenmerkmalen und dem allgemeinen Gesundheitszustand zusammenhängen (patientenspezifische Faktoren), und solche, die sich aus den besonderen Merkmalen der AML (krankheitsspezifische Faktoren) ergeben (DGHO 2025). Zu den Wichtigsten Prognosefaktoren zählen das Alter und molekulare bzw. zytogenetische Veränderungen (DGHO 2025).

Obwohl die Fortschritte in der Behandlung von AML bei jüngeren Patienten zu signifikanten Verbesserungen der Prognose geführt haben, bleibt die Prognose bei älteren Patienten, die die Mehrzahl der Neuerkrankungen ausmachen, äußerst ungünstig. In Hinblick auf die Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit zeigte sich bei der Auswertung von 27 Studien mit insgesamt 18.309 Patienten, dass Patienten über 60 Jahren eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen als Patienten unter 60 Jahren (Hao et al. 2022).

Die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei AML-Patienten zwischen 19 und 54 Jahren beträgt 57,0 %, bei Patienten zwischen 55 und 64 Jahren 36,8 %, bei Patienten zwischen 65 und 74 Jahren 18,3 %, bei Patienten zwischen 75 und 84 Jahren 6,8 % und bei Patienten über 85 Jahren nur noch 4,7 % (Baden et al. 2025). Höheres Alter ist somit ein negativer Prognosefaktor, der mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission (CR), eines krankheitsfreien Überlebens, rezidivfreien Überleben und OS sowie mit höheren Raten an behandlungsbedingter Sterblichkeit, resistenter Krankheit und Rückfällen im Vergleich zu gleichwertig behandelten jüngeren Patienten einhergeht (Pollyea et al. 2011). Der Performance Status, der allgemeine Gesundheitszustand und zusätzliche Komorbiditäten beeinflussen die Prognose bei älteren Patienten zusätzlich negativ (Cortes und Mehta 2021; Juliusson et al. 2009).

Die molekularen bzw. zytogenetischen Veränderungen werden nach der European LeukemiaNet (ELN)-Klassifikation von 2022 in die Kategorien „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ eingeteilt (Döhner et al. 2022). Diese wurden bislang vor allem für Patienten unter intensiver Chemotherapie entwickelt und sind nicht für die prognostische Einordnung älterer oder nicht fitter Patienten mit weniger intensiven Therapieoptionen vorgesehen. Mit der ELN-Klassifizierung von 2024 gibt es erstmals eine eigene genetische Risikoklassifikation für erwachsene Patienten mit AML, die keine intensive Therapie erhalten. Jüngste Versuche, die ELN-Risikoklassifikationen von 2017 und 2022 bei älteren Patienten, die mit nicht-intensiven Therapien behandelt werden, anzuwenden, zeigten nur suboptimale Ergebnisse und stuften die meisten Patienten als Hochrisikopatienten ein. Die aktuelle Klassifikation umfasst weiterhin die Kategorien „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“, berücksichtigt jedoch den Therapiekontext und zusätzliche molekulare Marker, um die Prognose unter neuen weniger intensiven Therapien präziser abzubilden (siehe Tabelle 3-1, Döhner et al. 2024). So integrieren die ELN-Empfehlungen von 2024 neu die Aufnahme von DEAD-box Helicase 41 (*DDX4*) Mutationen, die als günstiger Risikofaktor eingeordnet werden, sowohl nach HMA-Monotherapie als auch nach Venetoclax-basierten Kombinationstherapien.

In der ELN-Leitlinie 2022 war der prognostische Einfluss einer Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Mutation im Kontext der AML noch unklar und die damalige Evidenz ermöglichte keine Einteilung in eine ELN-Risikokategorie (Döhner et al. 2022). Unter Standard-Induktionstherapie scheint eine IDH1-Mutation speziell bei älteren Patienten (über 75-jährige Patienten) einen negativen Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu haben, da diese deutlich schlechter auf die Behandlung ansprechen. Daten einer früheren Studie zeigten in dieser Altersgruppe bei der Behandlung mit Standard-Induktionstherapie einen Zusammenhang zwischen einer IDH1-Mutation und einem kürzeren OS, einer geringeren Remissionsrate und einem kürzeren ereignisfreien Überleben (EFS) (Prassek et al. 2018). Eine neuere Analyse fand keinen generellen Überlebensnachteil für IDH-mutierte AML gegenüber IDH-Wildtyp und zeigte, dass die Prognose maßgeblich von Begleitmutationen, der eingesetzten Therapie sowie vom Alter abhängt (Zarnegar-Lumley et al. 2023). Die Prognose einer AML mit IDH1-Mutation wird derzeit aufgrund der Therapie mit Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin und in Abwesenheit von Hochrisiko Begleitmutationen als günstig eingestuft (Döhner et al. 2024).

Da für viele zytogenetische und molekulare Aberrationen, sowohl einzeln oder in Kombination, derzeit keine ausreichenden Daten vorliegen, werden diese gemäß ELN 2024 vorläufig als günstig oder intermediär eingestuft, abhängig vom Fehlen bzw. Vorliegen aktivierender Signalweg-Mutationen (Döhner et al. 2024). TP53-Mutationen bedingen auch nach ELN 2024 weiterhin einen ungünstigen Verlauf. (Döhner et al. 2024).

Tabelle 3-1: 2024 ELN-Risikoklassifikation für Patienten bei Erstdiagnose unter nicht-intensiven Therapien

Risikokategorie	Aberrationen
Günstig	Mutiertes <i>NPM1</i> (<i>FLT3</i> -ITD-negativ, <i>NRAS</i> -Wildtyp, <i>KRAS</i> -Wildtyp, <i>TP53</i> -Wildtyp)
	Mutiertes <i>IDH2</i> (<i>FLT3</i> -ITD-negativ, <i>NRAS</i> -Wildtyp, <i>KRAS</i> -Wildtyp, <i>TP53</i> -Wildtyp)
	Mutiertes <i>IDH1</i> ^a (<i>TP53</i> -Wildtyp)
	Mutiertes <i>DDX41</i> ^b
	Weitere zytogenetische und/oder molekulare Aberrationen ^c (<i>FLT3</i> -ITD-negativ, <i>NRAS</i> -Wildtyp, <i>KRAS</i> -Wildtyp, <i>TP53</i> -Wildtyp)
Intermediär	Andere zytogenetische und molekulare Aberrationen ^c (<i>FLT3</i> -ITD-negativ und/oder <i>NRAS</i> -Wildtyp, <i>KRAS</i> -Wildtyp, <i>TP53</i> -Wildtyp)
Ungünstig	Mutiertes <i>TP53</i>
a: Ein günstiges Risiko gilt speziell für Patienten, die mit Ivosidenib + Azacitidin behandelt wurden, unabhängig vom Vorliegen aktivierender Signalgenmutationen.	

Risikokategorie	Aberrationen
b:	Der Nachweis einer <i>DDX41</i> -Mutation mit nahezu heterozygoter Frequenz sollte Anlass zur Abklärung einer Keimbahn- <i>DDX41</i> -Mutation geben.
c:	Für viele zytogenetische und molekulare Aberrationen – einzeln oder als Koaberrationen – liegen derzeit keine Daten vor; sie werden vorläufig als günstig oder intermediär eingestuft, abhängig vom Fehlen oder Vorliegen aktivierender Signalgenmutationen <i>DDX41</i> : DEAD-box Helicase 41; <i>ELN</i> : European LeukemiaNet; <i>FLT3-ITD</i> : Fms-like Tyrosine Kinase 3-Internal Tandem Duplication; <i>IDH1</i> : Isocitrat-Dehydrogenase-1; <i>IDH2</i> : Isocitrat-Dehydrogenase-2; <i>HMA</i> : hypomethylierenden Substanz (Azacitidin oder nachrangig Decitabin); <i>NRAS</i> : Neuroblastoma-RAS Viral Oncogene Homolog; <i>NPM1</i> : Nucleophosmin 1; <i>TP53</i> : Tumor Protein P53

Der Krankheitsverlauf einer AML ist abhängig vom Erreichen bestimmter Remissionskategorien. Diese machen den Therapieerfolg objektivierbar und dienen als Grundlage für Behandlungsentscheidungen. Die Einordnung des Ansprechens erfolgt anhand definierter Parameter, darunter der Blastenanteil im Knochenmark sowie die Thrombozytenzahl (DGHO 2025; Döhner et al. 2024).

Tabelle 3-2 zeigt die unterschiedlichen Kategorien des Ansprechens und die jeweilige Definition.

Tabelle 3-2: Ansprechkriterien bei AML

Kategorie	Definition
Ansprechen	
Komplette Remission (CR) ^{a,b,c}	Blasten im Knochenmark < 5 %, keine zirkulierenden Blasten oder Blasten mit Auer-Stäbchen, keine extramedulläre Erkrankung, ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$ (1000/ μ L); Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ (100.000/ μ L).
CR mit teilweiser hämatologischer Erholung (CRh) ^{a,b,c}	ANC $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (500/ μ L) und Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/L$ (50.000/ μ L) und abgesehen davon alle anderen CR-Kriterien erfüllt. <i>Anmerkung: Sofern CRh betrachtet wird, sollte CRi nur die Patienten einschließen, die die Definition von CRh nicht erfüllen.</i>
CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) ^{a,b,c}	Alle CR-Kriterien außer Restneutropenie (< $1,0 \times 10^9/L$ [1000/ μ L]) oder Thrombozytopenie (< $100 \times 10^9/L$ [100.000/ μ L]) erfüllt.
Morphologischer leukämiefreier Zustand (MLFS)	Blasten im Knochenmark < 5 %, keine Blasten mit Auer-Stäbchen, keine extramedulläre Erkrankung, keine hämatologische Erholung erforderlich. <i>Anmerkung: Das Knochenmark sollte nicht nur „aplastisch“ sein, Knochenmark Knochenmarksknötchen sollten</i>

Kategorie	Definition
	<i>vorhanden sein, mindestens 200 Zellen sollten im Aspirat nachgewiesen werden oder die Zellzahl sollte mindestens 10 % in der Biopsie ausmachen. Hauptsächlich im Rahmen von klinischen Studien der Phase 1 oder 2 genutzt.</i>
Partielle Remission (PR)	Alle hämatologischen Kriterien für CR, Rückgang des prozentualen Anteils an Knochenmarksblasten auf 5 % bis 25 %; und Rückgang des prozentualen Anteils an Knochenmarksblasten um mindestens 50 % im Vergleich zu vor der Behandlung. <i>Anmerkung: Hauptsächlich im Rahmen von klinischen Studien der Phase 1 oder 2 genutzt.</i>
Kein Ansprechen	Patienten, die in Bezug auf ein Ansprechen auswertbar sind, die aber die Kriterien für CR, CRh, CRi, MLFS oder PR nicht erfüllen, werden als Patienten ohne Ansprechen zum Auswertungszeitpunkt eingestuft. Patienten, die bis zum festgelegten Auswertungszeitpunkt kein Ansprechen erreichen, werden als Patienten mit refraktärer Erkrankung eingestuft.
Nicht bewertbar für Ansprechen	Als nicht auswertbar für das Ansprechen gelten Patienten, bei denen das Ansprechen im Knochenmark nicht angemessen bewertet werden kann. Zu dieser Kategorie gehören Patienten mit frühem Tod, Rücknahme der Einwilligung vor der Bewertung des Ansprechens oder eine technisch suboptimale Knochenmarksprobe, die eine Bewertung ausschließt.
Ansprechen (wenn eine Bewertung der minimalen Resterkrankung (MRD) eingeschlossen ist)^d	
CR, CRh oder CRi ohne MRD ^c (CR _{MRD-} , CRh _{MRD-} oder CRi _{MRD-})	CR, CRh oder CRi mit MRD unterhalb eines bestimmten Schwellenwerts für einen genetischen Marker durch qPCR oder durch Multiparameter-Durchflusszytometrie (MFC). Das Ansprechen ohne MRD sollte durch eine nachfolgende Beurteilung im Abstand von mindestens 4 Wochen bestätigt werden. Das Datum des Ansprechens ohne MRD ist das erste Datum, an dem die MRD unter dem definierten Schwellenwert lag. Das Ansprechen mit MRD-Nachweis auf niedrigem Niveau (CR _{MRD-LL}) ist in dieser Kategorie von CR, CRh oder CRi ohne MRD enthalten. CR _{MRD-LL} ist derzeit nur für <i>NPM1</i> -Mutanten und CBF-AML definiert. <i>Anmerkung: Die Empfindlichkeiten variieren je nach dem getesteten Marker und der verwendeten Methode. Daher sollten der verwendete Test, die Quelle und minimale Assay Empfindlichkeit für die Auswertbarkeit angegeben</i>

Kategorie	Definition
	<i>werden und die Analysen sollten in erfahrenen Labors durchgeführt werden (zentralisierte Diagnostik).</i>
Versagen der Behandlung	
Refraktäre Erkrankung	Keine CR, CRh oder CRi zum Auswertungszeitpunkt, d. h. nach 2 Zyklen intensiver Induktionstherapie oder einem definierten Zeitpunkt, z. B. 180 Tage nach Beginn einer weniger intensiven Therapie. <i>Anmerkung: Patienten, die nicht auf einen ersten Zyklus 7+3 ansprechen, sollten für ein Regime Patienten, die nicht auf einen ersten Zyklus von 7+3 ansprechen, sollten für ein Regime mit höheren Cytarabin-Dosen in Betracht gezogen werden</i>
Rezidierte Erkrankung (nach CR, CRh oder CRi)	Knochenmarkblasten $\geq 5\%$; oder Wiederauftreten von Blasten im Blut in mindestens 2 peripheren Blutproben im Abstand von mindestens einer Woche oder Entwicklung einer extramedullären Erkrankung.
Versagen der Behandlung (wenn eine Bewertung der MRD eingeschlossen ist)	
MRD-Rezidiv (nach CR, CRh oder CRi ohne MRD)	Umwandlung von MRD-Negativität in MRD-Positivität, unabhängig von der Methode, oder Anstieg der MRD-Kopienzahlen auf $\geq 1 \log_{10}$ zwischen zwei beliebigen positiven Proben bei Patienten mit CR _{MRD-LL} , CRh _{MRD-LL} oder CRi _{MRD-LL} durch qPCR Das Ergebnis von 1. oder 2. sollte rasch in einer zweiten aufeinanderfolgenden Probe aus der gleichen Gewebequelle bestätigt werden. <i>Anmerkung: Testmethodik, Empfindlichkeit des Assays und die verwendeten Cut-off Werte müssen angegeben werden. Die Analysen sollten in erfahrenen Labors (zentralisierte Diagnostik) durchgeführt werden.</i>
<p>a: Um das Potenzial für anhaltende Verbesserungen des Blutbildes nach einer myelo-suppressiven Therapie zu erkennen, können die Ansprechdefinitionen für Patienten mit Knochenmarksblasten-Clearance ($< 5\%$) angepasst werden, um das beste hämatologische Ansprechen widerzuspiegeln, das vor Beginn des nächsten Behandlungszyklus erreicht wurde. In den Berichten über die Entnahme von Blutproben, die MLFS, CRh oder CRi enthalten, sollte darauf hingewiesen werden, dass die Blutwerte nach der Entnahme die endgültige Ansprechdefinition verändern können. Die Patienten sollten innerhalb von 7 Tagen vor der Bestimmung des hämatologischen Ansprechens keine G-CSF- oder Thrombozytentransfusionen erhalten haben.</p> <p>b: Bei Patienten mit CR, CRh oder CRi kann das Vorhandensein eines geringen Prozentsatzes zirkulierender Blasten im Blut auf ein sich regenerierendes Knochenmark hindeuten und sollte nicht als anhaltende Erkrankung interpretiert werden. In solchen Fällen verschwinden die Blasten im Allgemeinen innerhalb einer Woche.</p>	

Kategorie	Definition
	<p>c: Es sollte ein Grenzwert für das Ansprechen auf CR, CRh oder CRi angegeben werden, z. B. nach zwei Zyklen intensiver Therapie; dieser Grenzwert kann bei nicht-intensiven Behandlungsoptionen länger sein, z. B. 180 Tage.</p> <p>d: MFC-MRD-Positivität ist definiert als $\geq 0,1$ % der CD45-exprimierenden Zellen mit dem Ziel-Immunphänotyp. MRD-Testpositivität durch qPCR ist definiert als Cycling Threshold (Ct) < 40 und ist negativ, wenn Ct ≥ 40 in ≥ 2 von 3 Wiederholungen. Bei NPM1-mutierter und CBF-AML wird CR mit molekularer MRD, die auf niedrigem Niveau nachweisbar ist (CRMRD-LL), definiert als < 2 %, als MRD-negativ bezeichnet, da sie, wenn sie am Ende der Konsolidierungsbehandlung gemessen wird, mit einer sehr niedrigen Rückfallrate verbunden ist.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: absolute Neutrophilenzahl; CBF: Kernbindungsfaktor; CR: komplette Remission; CRi: CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CRi_{MRD}: CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung ohne Resterkrankung; CRh: CR mit teilweiser hämatologischer Erholung; CRh_{MRD}: CR mit teilweiser hämatologischer Erholung ohne Resterkrankung; CR_{MRD}: komplette Remission ohne Resterkrankung; MFC: Multiparameter-Durchflusszytometrie; MLFS: morphologischer leukämiefreier Zustand; MRD: minimale Resterkrankung; PR: partielle Remission; qPCR: quantitative Polymerase-Kettenreaktion</p> <p>Eigene Darstellung nach Döhner et al. 2022</p>

Klassifikation der AML

Grundsätzlich unterscheidet man bei der AML zwischen primärer (de novo) und sekundärer AML. Bei einer sekundären AML hat sich schon vor der AML-Erkrankung eine Knochenmarkerkrankung entwickelt oder die AML ist nach einer Chemotherapie oder Bestrahlung aufgetreten (behandlungsbedingte AML [tAML]). Da bei einer sekundären AML meist eine höhere Anzahl genetischer Veränderungen vorliegt, ist sie mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden (Brandts et al. 2018). Die Mehrzahl der Patienten leidet an einer de novo AML (Kouchkovsky und Abdul-Hay 2016).

Zur Einteilung der Erkrankung gibt es zum einen die French-American-British (FAB)-Klassifikation, welche die AML nach morphologischen und zytochemischen Eigenschaften einteilt (siehe Tabelle 3-3). Sie entstand im Jahr 1976 durch eine Französisch-Amerikanisch-Britische Arbeitsgemeinschaft und wurde in den letzten Jahren mehrfach modifiziert (Baum 2019; Bennett et al. 1976). Zum anderen gibt es die World Health Organization (WHO)-Klassifikation, die die FAB-Klassifikation mit genetischen Merkmalen ergänzt und heutzutage primär eingesetzt wird (Kompetenznetz Leukämien 2015b).

Tabelle 3-3: FAB-Klassifikation nach Baum 2019; Bennett et al. 1976

FAB-Klassifikation	
Subtyp	Beschreibung
M0	AML ohne Ausreifung
M1	AML mit minimaler Ausreifung

FAB-Klassifikation	
Subtyp	Beschreibung
M2	AML mit Ausreifung
M3	Akute promyelozytäre Leukämie (APL)
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie
M5a	Akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung
M5b	Akute Monozyten-Leukämie mit Ausreifung
M6	Akute Erythroleukämie
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie
AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute promyelozytäre Leukämie; FAB: French-American-British	
Modifiziert nach Baum 2019; Bennett et al. 1976	

Die Klassifikation der WHO zählt zu dem wichtigsten System zur Einteilung der Subtypen von AML (siehe Tabelle 3-4). Die WHO definiert spezifische Krankheitsentitäten der AML, indem sie sich auf wichtige zytogenetische und molekulargenetische Untergruppen konzentriert. In der neuesten Version der WHO-Klassifikation von 2022 wurde die AML mit definierten genetischen Anomalien von der AML, die durch Differenzierung definiert ist, getrennt. Letzteres beseitigt die zuvor irreführende Verwendung des Begriffs AML, Not Otherwise Specified (NOS), unter dem die auf Differenzierung beruhenden Typen aufgeführt waren. Eine weitere wichtige Änderung ist die Abschaffung der 20 %igen Blasten-Anforderung für AML-Typen mit definierenden genetischen Anomalien (mit Ausnahme von AML mit BCR::ABL1-Fusion und AML mit CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha [CEBPA]-Mutation). Die Aufhebung des Blasten-Grenzwertes erfordert eine Korrelation zwischen den morphologischen Befunden und den molekulargenetischen Untersuchungen, um sicherzustellen, dass die definierende Anomalie die Krankheitspathologie bestimmt (Khoury et al. 2022). Die genetischen Faktoren können Informationen über die Prognose und ein Ansprechen auf die Behandlung geben.

Tabelle 3-4: WHO-Klassifikation akute myeloische Leukämie (AML)

Subgruppe	Spezifikation
AML mit definierten genetischen Anomalien	AML mit <i>PML::RARA</i> Fusion
	AML mit <i>RUNX::RUNX1T1</i> Fusion
	AML mit <i>CBFB::MYH11</i> Fusion
	AML mit <i>DEK::NUP214</i> Fusion
	AML mit <i>RBM15::MRTFA</i> Fusion
	AML mit <i>BCR::ABL1</i> Fusion
	AML mit <i>KMT2A</i> -Rearrangement

Subgruppe	Spezifikation
	AML mit <i>MECOM</i> -Rearrangement
	AML mit <i>NUP98</i> -Rearrangement
	AML mit <i>NPM1</i> -Mutation
	AML mit <i>CEBPA</i> -Mutation
	AML, Myelodysplasie-assoziiert
	AML mit sonstigen definierenden genetischen Veränderungen
AML, definiert durch Differenzierung	AML mit minimaler Differenzierung
	AML ohne Ausreifung
	AML mit Ausreifung
	Akute Basophilenleukämie
	Akute myelomonozytäre Leukämie
	Akute monozytische Leukämie
	Akute Erythroleukämie
	Akute megakaryozytäre Leukämie
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute promyelozytäre Leukämie; CEBPA: CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha; DEK: DEK Proto-oncogene; KMT2A: Lysine Methyltransferase 2A; MECOM: MDS1 and EVI1 Complex Locus; MRTFA: Myocardin-Related Transcription Factor A; NPM1: Nucleophosmin 1; RBM15: RNA Binding Motif Protein 15; RUNX1-RUNX1T1: Runt-Related Rranscription Factor 1 – Partner Transcriptional Co-Repressor 1</p> <p>Eigene Darstellung nach Khoury et al. 2022</p>	

Diagnostik

Zur Sicherung einer Leukämie Diagnose sind komplexe diagnostische Untersuchungen notwendig. Der erste Schritt besteht in der Bestätigung einer vorliegenden Leukämie, im Anschluss wird die Art der Leukämie bestimmt. Krankheitsdefinierend für eine AML ist ein Blastenanteil von $\geq 20\%$ im peripheren Blut oder im Knochenmark, bzw. der Nachweis der AML-definierenden genetischen Aberrationen (siehe Tabelle 3-4) (DGHO 2025). Die DGHO-Leitlinie empfiehlt zur Diagnosesicherung folgende Untersuchungen (DGHO 2025):

- Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund
- Blutbild und Differenzialblutbild
- Knochenmarkzytologie und –zytochemie
- Knochenmarkbiopsie (zwingend notwendig bei Punctio sicca)

- Immunphänotypisierung (u.a. CD33 auf Blasten, CD4, CD56, CD123 und T-Cell Leukemia / Lymphoma 1 [TCL1] zur Differenzierung einer Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm [BPDCN]; Myeloperoxidase [MPO] zu Linienzugehörigkeit)
- Zytogenetik Klassische Chromosomenanalyse, insbesondere Screening auf del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(11q), del(12p)/t(12p)/add(12p), -13/ del(13q), i(17q), -17/add(17p) or del(17p), del(20q), and/or idic(X)(q13)
- Molekulargenetik (mindestens folgende Mutationen)
 - *ASXL1* (Additional Sex Combs-Like 1)
 - *BCOR* (BCL6 corepressor)
 - *CEBPA*
 - *EZH2* (Enhancer of Zeste Homolog 2)
 - *FLT3* (interne Tandemduplikationen (ITD), Mutant-Wildtyp-Quotient)
 - *FLT3* Tyrosine Kinase Domain (TKD) (Kodon D835 und I836)
 - *IDH1*
 - *IDH2*
 - *NPM1* (Nucleophosmin 1)
 - *RUNX1* (Runt-Related Rranscription Factor 1)
 - *SF3B1* (Splicing Factor 3B Subunit 1)
 - *SRSF2* (Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2)
 - *STAG2* (Stromal Antigen 2)
 - *TP53*
 - *U2AF1* (U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1)
 - *ZRSR2* (Zinc Finger CCCH-Type, RNA Splicing Regulator 2)
- Molekulargenetik (Translokationen)
 - *PML-RARA* (Promyelocytic Leukemia/Retinoic Acid Receptor Alpha)
 - *CBFB-MYH11* (Core-binding Factor Subunit-Beta Myosin-11)

- *RUNX1-RUNX1T1* (Runt-Related Transcription Factor 1 – Partner Transcriptional Co-Repressor 1)
- *BCR-ABL1* (Breakpoint Cluster Region Protein - ABL proto-oncogene 1)
- *KMT2A*-(*MLL*-) Rearrangement
- *DEK-NUP214* (Nucleoporin 214)
- *MECOM* (MDS1 and EVI1 Complex Locus) Rearrangement
- *RBM15-MRTFA* (RNA Binding Motif Protein 15 – Myocardin-Related Transcription Factor A)
- NUP98 (Nucleoporin 98) Rearrangement

Ergänzend werden folgende Untersuchungen bzw. Maßnahmen empfohlen (DGHO 2025):

- Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]/WHO Score)
- Evaluierung der Komorbiditäten (z. B. Haemopoietic cell transplantation – specific comorbidity index [HCT-CI] Score)
- Klinische Chemie, Gerinnung, Urinanalyse
- Schwangerschaftstest
- Genpanel Sequenzierung entsprechend ELN-2022-Empfehlungen (bei klinischen Konsequenzen)
- Humane Leukozyten-Antigene (HLA)-Typisierung (ggf. auch der Geschwister, Eltern, Kinder) + Cytomegalovirus (CMV) Status (bei für die allogene Stammzelltransplantation geeigneten Patienten)
- Hepatitis- und Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Serologie
- Röntgen-Thorax
- Elektrokardiogramm (EKG)
- Herz-Echo, Lungenfunktion
- Symptombezogene Zusatzdiagnostik: Computertomographie (CT) Thorax, Abdomen-Sonografie“

Die ELN-Leitlinie empfiehlt bei unfitten Patienten eine sofortige molekulargenetische Diagnose. So wird zur Erstdiagnose bei älteren Patienten ein IDH1-Mutationsscreening zur

Identifikation von Patienten empfohlen, die für eine Therapie mit Ivosidenib in Frage kommen (Döhner et al. 2022). Diese Empfehlung bleibt auch unter den neuen ELN-Empfehlungen von 2024 bestehen, da die aktualisierte Risikoklassifikation und die Wahl weniger intensiver Therapien (z. B. Azacitidin + Ivosidenib) auf genetischen Markern basieren und eine frühzeitige Analyse für die korrekte Einstufung und Therapieentscheidung unerlässlich ist (Döhner et al. 2024).

Bedeutung von Mutationen

Wie auch andere Tumorentitäten ist die AML durch multiple somatisch erworbene Mutationen gekennzeichnet, die Gene unterschiedlicher Funktionskategorien betreffen, sowie durch eine komplexe klonale Architektur und eine zeitliche Entwicklung der Krankheit (Bullinger et al. 2017). Die verschiedenen Mutationen haben eine Bedeutung in der Prognose (siehe Tabelle 3-1) wie auch in der WHO-Klassifikation (siehe Tabelle 3-4). Die für die Erstlinientherapie der Zielpopulation (neu diagnostizierte Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, auch genannt „unfitte Patienten“) zur Verfügung stehenden Therapieoptionen berücksichtigen genetische Besonderheiten werden nun erstmals in den ELN-Empfehlungen von 2024 berücksichtigt. Für Patienten mit IDH1-mutierter AML wird die Kombination aus Ivosidenib und Azacitidin empfohlen, da sie in der randomisierten Phase-3-Studie AGILE ein verbessertes OS gegenüber Azacitidin und Placebo gezeigt hat. Auf Basis dieser Daten wird die IDH1-Mutation im aktuellen ELN-Risikomodell für Patienten mit weniger intensiver Therapie als günstig eingestuft (siehe Tabelle 3-1).

IDH- und speziell IDH1-Mutationen in der Indikation AML

Auf molekularer Ebene resultieren IDH-Mutationen in einem charakteristischen, hypermethylierten Phänotyp der AML-Blasten, wodurch deren Differenzierung gehemmt wird. Dieser Phänotyp wird durch den Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2-HG) induziert, welcher durch das mutierte IDH-Enzym gebildet wird. Erhöhte Level an 2-HG führen darüber hinaus zu einer erhöhten Proliferation der hämatopoetischen Zellen (Waitkus et al. 2018; Ward et al. 2010). Eine genaue Beschreibung des Wirkmechanismus und der Bedeutung von mutiertem IDH (mIDH) bei der AML wird in Modul 2 dargestellt. Welchen prognostischen Einfluss eine IDH-Mutation im Kontext der AML hat, ist nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. In einer aktuellen Studie, in der Daten von 3.141 AML-Patienten aus mehreren klinischen Studien und Genom-Datenbanken analysiert wurden, wurde gezeigt, dass IDH1- und IDH2-Mutationen bei AML altersassoziiert auftreten und ihre Häufigkeit von 3,4 % bei pädiatrischen Patienten auf 21 % bei über 60-Jährigen ansteigt (Zarnegar-Lumley et al. 2023). Ergänzend dazu beschrieb eine frühere Studie, die die klinischen Merkmale, den natürlichen Verlauf und die Prognose von AML-Patienten mit IDH-Mutationen untersuchte, dass Patienten mit IDH-Mutationen neben einem höheren Alter noch andere besondere klinisch-pathologische Merkmale aufweisen. Zu diesen gehören unter anderem eine höhere Inzidenz von FLT3-ITD- und NPM1-Mutationen, eine Zytogenetik mit mittlerem Risiko, eine höhere Thrombozytenzahl und ein höherer Anteil an Blasten im Knochenmark bei Diagnose. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass eine erhöhte Anzahl zirkulierender Blasten und eine verringerte absolute Neutrophilenzahl vorliegen und IDH-Mutationen seltener bei einer tAML auftreten. Im Hinblick das Gesamtüberleben zeigten sich in beiden Studien keine Unterschiede

zwischen Patienten mit IDH1-mutierter AML und IDH-wildtyp-AML (DiNardo et al. 2015; Zarnegar-Lumley et al. 2023). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt die aktuelle Analyse zusätzlich, dass bestimmte Mutationskombinationen wie IDH/NPM1 günstig sind, während Kombinationen mit DNMT3A oder FLT3-ITD ungünstig sind (Zarnegar-Lumley et al. 2023). Bei Patienten ≥ 60 Jahren konnte kein prognostischer Vorteil von IDH/NPM1 festgestellt werden, da das Überleben unabhängig vom Mutationsstatus insgesamt schlecht war (Zarnegar-Lumley et al. 2023). Eine andere Studie zeigte jedoch, dass IDH1-Mutationen der stärkste genetische Prädiktor für ein kürzeres Überleben in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre sind (Prassek et al. 2018). Insgesamt deutet die Studienlage darauf hin, dass eine AML mit IDH1-Mutation ohne zielgerichtete Behandlung, insbesondere bei Patienten über 60 Jahren, mit einer schlechten Überlebensprognose einhergeht.

Bis zu 16 % der AML-Patienten weisen eine IDH1-Mutation auf (Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021; DGHO 2025; Middeke et al. 2022; Pirozzi und Yan 2021). Mehrere Studien konnten zeigen, dass fast alle AML-Patienten mit einer IDH1-Mutation eine Veränderung an Position R132 des Enzyms aufweisen (DiNardo et al. 2015; Medeiros et al. 2017; Paschka et al. 2010). Mit Ivosidenib steht eine spezifisch zugelassene Therapieoption für unfitte Patienten mit IDH1-R132-mutierter, neu diagnostizierter AML zur Verfügung. Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin zeigte als zielgerichtete Therapie in der AGILE-Studie eine herausragende Wirksamkeit mit einer Verlängerung des medianen OS um mehr als 21 Monate im Vergleich zur Azacitidin Monotherapie (29,3 vs. 7,9 Monate, Hazard Ratio (HR) 0,42 [95 % Konfidenzintervall (KI) 0,27; 0,65]). Neben der bedeutsamen Wirksamkeit bietet Ivosidenib zudem eine gute Verträglichkeit (Montesinos et al. 2025; Servier Deutschland GmbH 2023).

Aktuelle Therapie AML

Bei der Wahl der Therapie wird, unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie dem biologischen Alter, dem ECOG-PS und dem Vorliegen weiterer Komorbiditäten, zunächst zwischen einem kurativen oder palliativen Therapieansatz entschieden.

Die etablierte kurative Therapie ist eine intensive Standard-Induktionstherapie, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie, die möglicherweise eine allogene Stammzelltransplantation umfasst. Für Patienten, welche für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind (fitte Patienten), beinhaltet die Standard-Induktionstherapie (7+3 Schema) eine 7-tägige Gabe von Cytarabin und eine dreitägige Gabe eines Anthrazyklins/Anthracendions (z. B. Daunorubicin). Bei fitten Patienten bestimmter Subgruppen werden teilweise andere Chemotherapien oder Dosierungen empfohlen (DGHO 2025).

Bei „unfiten“ Patienten mit neu diagnostizierter AML, die als ungeeignet für eine intensive Therapie gelten, besteht die Behandlung aus weniger intensiven palliativen systemischen Therapien. Therapeutisches Ziel in dieser Therapiesituation ist eine Lebensverlängerung bei bestmöglicher Lebensqualität. Aktuelle Leitlinien nennen als erste Priorität bei unfitten Patienten Venetoclax in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz (bevorzugt Azacitidin, nachrangig Decitabin) sowie bei IDH1-mutierter AML Ivosidenib in Kombination

mit Azacitidin (DGHO 2025; Döhner et al. 2022; Pollyea et al. 2025). Als zweite Priorität wird HMA-Monotherapie (Azacitidin oder Decitabin) oder die Gabe von Venetoclax in Kombination mit LDAC empfohlen (DGHO 2025; Döhner et al. 2022; Pollyea et al. 2025). Die in den Leitlinien genannte Option Venetoclax in Kombination mit LDAC ist in Europa nicht zugelassen. Als weitere Therapieoption bei unfitten Patienten nennt die DGHO-Leitlinie Glasdegib in Kombination mit LDAC (DGHO 2022, 2025). Die NCCN-Leitlinie nennt darüber hinaus, für unfitte Patienten mit neu diagnostizierter AML, zusätzliche Behandlungsoptionen, welche in Deutschland nicht zugelassen sind (Döhner et al. 2022; Pollyea et al. 2025).

Die Mutation des IDH Gens spielt in der AML-Entstehung eine epigenetische Schlüsselrolle (Pirozzi und Yan 2021). Speziell für unfitte Patienten mit neudiagnostizierter IDH1-mutierter AML empfehlen sowohl die Leitlinie der NCCN als auch der DGHO als Erstlinientherapie die für IDH1 zielgerichtete Therapie Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin als „erste Priorität“ (DGHO 2025; Pollyea et al. 2025).

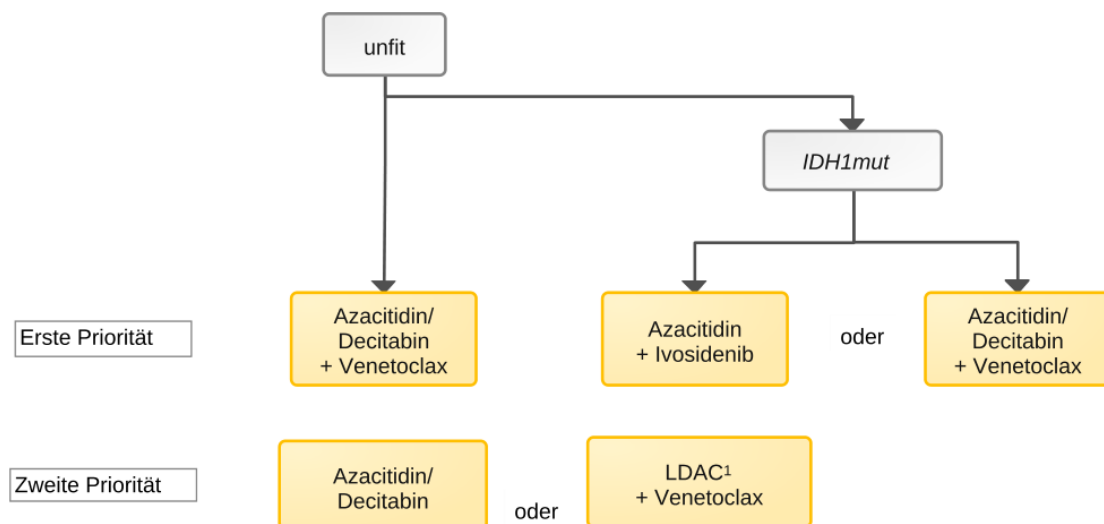
Die spezifische Wirkung von Ivosidenib reduziert die pathologische Bildung von 2-HG und fördert die Differenzierung der Leukämiezellen. Klinisch zeigt sich das u.a. in einer Reduktion von Zytopenien und Neutropenien (DGHO 2025; Montesinos et al. 2025; Pollyea et al. 2022). Die Empfehlungen der DGHO und NCCN für Ivosidenib + Azacitidin basieren auf den Ergebnissen der AGILE-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie, in die 146 Patienten mit zuvor unbehandelter AML und einer IDH1-R132-Mutation eingeschlossen wurden, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie in Frage kommen (DGHO 2025; Montesinos et al. 2022; Pollyea et al. 2025).

Die Studie zeigt für das OS eine in dieser Indikation bisher unerreichte Verbesserung. Das mediane OS beträgt im Ivosidenib + Azacitidin-Arm 29,3 Monate im Vergleich zu 7,9 Monate im Placebo + Azacitidin-Arm und ist damit mehr als Verdreifacht (HR 0,42 [0,27; 0,65]) (siehe Modul 4A) (Botton et al. 2023; Montesinos et al. 2025). Der IDH1-Inhibitor Ivosidenib + Azacitidin verbessert im Vergleich zu Azacitidin + Placebo das EFS (HR 0,33 [95 % KI 0,16; 0,69]) und das objektive Ansprechen (62,5 % vs. 18,9 %) erheblich (siehe Modul 4A). In der AGILE-Studie erreichten in der Langzeitbeobachtung zudem 46,6 % der Patienten unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber 21,3 % unter Placebo + Azacitidin eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; (HR: 2,26 [1,24; 4,14]) (siehe Modul 4A). Das Sicherheitsprofil war konsistent mit früheren Analysen, und es traten keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale auf (Montesinos et al. 2025). Die EMA sieht in ihrer Begründung zur Beibehaltung des Orphan-Status eine klinisch relevante und patientenrelevante Verbesserung der Wirksamkeit gegenüber den bisher verfügbaren Therapieoptionen (EMA 2023).

Die Therapieempfehlung für den mutationsunabhängigem Einsatz von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin beruht auf den Ergebnissen der Phase-3-Studie VIALE-A. Hier wurde bei 433 zuvor unbehandelten AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie in Frage kommen, die Wirksamkeit von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin mit einer Azacitidin-Monotherapie verglichen. Das mediane OS in der Venetoclax + Azacitidin-Gruppe beträgt 14,7 Monate [95 % KI 11,9; 18,7] gegenüber der

Placebo + Azacitidin-Gruppe 9,6 Monaten [95 % KI 7,4; 12,7] mit einer HR von 0,66 [95 % KI 0,52; 0,85] (DiNardo et al. 2020). Zur Untersuchung der Wirksamkeit bei Patienten mit einer IDH1- oder IDH2-Mutation wurde eine gepoolte Analyse der VIALE-A-Studie und einer Phase 1b-Studie durchgeführt (Pollyea et al. 2022). Das mediane OS für Patienten mit einer IDH1-Mutation lag hier in der Größenordnung der Gesamtpopulation. Problematisch bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist die zugrundeliegende nicht-stratifizierte, gepoolte, post-hoc Analyse einer verhältnismäßig kleinen Population mit einer vorliegenden IDH1-Mutation. Auch die EMA bewertet die Aussagekraft dieser Analyse kritisch, da neben der kleinen Patientenzahl und fehlenden Randomisierung unterschiedliche Dosierungen von Venetoclax zusammengefasst wurden und keine Baselinecharakteristika für die betrachtete Population publiziert wurden (EMA 2023). Unter kritischer Würdigung der Gesamtdatenlage kam das COMP zu dem Schluss, dass Ivosidenib im Anwendungsgebiet gegenüber den zuvor genannten Behandlungsmethoden einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil bietet, besonders in Bezug auf das OS (EMA 2023).

Auch die DGHO-Leitlinie geht explizit darauf ein, dass das mediane OS in der AGILE-Studie unter Ivosidenib bei 29,3 Monaten lag, während es in der IDH1-Subgruppe der VIALE-A-Studie lediglich 15 Monate betrug. Zudem wird beschrieben, dass die Rate ausgeprägter Zytopenien und febriler Neutropenien in der Ivosidenib-Studie niedriger ist als unter Venetoclax. Da bislang jedoch kein direkter Vergleich zwischen den beiden Therapieansätzen vorliegt, werden beide Optionen von der DGHO-Leitlinie als Möglichkeiten für die Erstlinientherapie genannt (DGHO 2025).



Legende:

— nicht kurative intendierte Therapie;

¹ LDAC - niedrig dosiertes Ara-C;

Abbildung 3: Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Patienten gemäß DGHO-Leitlinie

Ara-C: Cytarabin; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1, LDAC: Niedrig dosiertes Cytarabin

Quelle: DGHO 2025

Bereits in den ELN-2022 Empfehlungen wird Ivosidenib + Azacitidin für neu diagnostizierte Patienten mit einer IDH1-Mutation basierend auf der AGILE-Studie empfohlen. Mit den ELN-Empfehlungen zur Risikostratifizierung von 2024 wurde zudem, wie zuvor beschrieben, eine eigene genetische Risikoklassifikation für erwachsene Patienten mit AML die mit nicht-intensiven Therapien behandelt werden, eingeführt (Döhner et al. 2022; Döhner et al. 2024). Diese sind speziell für die Patienten relevant, die entweder allein mit HMA oder in Kombination mit Venetoclax + Azacitidin oder bei IDH1 mutierter AML mit Ivosidenib + Azacitidin behandelt werden. Basierend auf diesen Empfehlungen führt die Behandlung von Patienten mit einer IDH1-Mutation mit Ivosidenib + Azacitidin gemäß zu günstigen Überlebensraten, unabhängig davon, ob die IDH1-Mutation zusammen mit einer zusätzlich aktivierenden Signalmutation (z. B. FLT3-ITD, KRAS, NRAS) vorliegt (Döhner et al. 2024).

Für die HMA Monotherapie bei unfitten Patienten mit neu diagnostizierter AML stehen Ergebnisse aus randomisierten Phase-3-Studien zu Verfügung. In einer randomisierten, offenen Phase-3-Studie mit 488 Patienten führte Azacitidin im Vergleich zu den damals als Standard geltenden konventionellen Therapieoptionen (unter anderem LDAC, intensive Chemotherapie oder Best Supportive Care) zu einer Verlängerung des medianen OS von 6,5 auf 10,4 Monate mit einer HR von 0,85 (95 % KI 0,69 – 1,03) (Dombret et al. 2015). Vergleichbare Ergebnisse wurden für Decitabin in einer randomisierten, offenen Phase-3-Studie mit 485 Patienten gezeigt, in der die Patienten entweder Decitabin oder eine Standardtherapie (LDAC oder Best Supportive Care) erhielten. In einer erweiterten Analyse zeigte sich ein Vorteil im OS zugunsten von Decitabin mit einem medianen OS von 7,7 Monaten gegenüber 5,0 Monaten unter Standardtherapie, entsprechend einer HR von 0,85 (95 % KI 0,69 – 1,04) (Kantarjian et al. 2012).

Für Venetoclax in Kombination mit LDAC liegen die Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studie vor, in der 211 zuvor unbehandelte AML-Patienten eingeschlossen wurden, die für eine intensive Induktionstherapie nicht geeignet waren. In dieser Studie führte Venetoclax in Kombination mit LDAC zu einer Steigerung der Ansprechrate von 13 % auf 48 % im Vergleich zu Placebo + LDAC. Die Kombination aus Venetoclax und LDAC führte zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Remissionsraten sowie zu einer Verlängerung des OS. Das mediane OS betrug 7,2 Monate unter Venetoclax + LDAC im Vergleich zu 4,1 Monaten unter Placebo + LDAC, entsprechend einer HR von 0,75 (95 % KI 0,52 – 1,07) (Wei et al. 2020).

Für Glasdegib in Kombination mit LDAC stehen die Ergebnisse einer Phase-2-Studie zur Verfügung, in der bei 132 zuvor unbehandelten AML-Patienten, die nicht für eine intensive Induktionstherapie in Frage kommen, die Wirksamkeit von Glasdegib in Kombination mit LDAC mit einer LDAC-Monotherapie verglichen wurde. Glasdegib + LDAC führte zu einem medianen OS von 8,8 Monaten im Vergleich zu 4,9 Monaten mit Placebo + LDAC mit einer HR von 0,51 (80 % KI 0,39 – 0,67) (Cortes et al. 2019).

Die EMA kommt in ihrer Bewertung zur Beibehaltung des Orphan-Status von Ivosidenib zu dem Schluss, dass bei Patienten mit einer IDH1-Mutation Ivosidenib + Azacitidin gegenüber

allen derzeit in der EU zugelassenen Therapieoptionen eine relevante therapeutische Verbesserung darstellt (EMA 2023).

Charakterisierung der Zielpopulation von Ivosidenib

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind (Servier Deutschland GmbH 2023). Liegt bei der AML eine IDH1-Mutation vor, so tritt diese in nahezu allen Fällen am Rest 132 des Enzyms auf. Durch eine Punktmutation kommt es zu einer Aminosäuresubstitution von Arginin, häufig zu Histidin (R132H), seltener zu Cystein (R132C) und Glycin (R132G) (DiNardo et al. 2015; Kowalczyk et al. 2024; Medeiros et al. 2017; Paschka et al. 2010).

Die Zielpopulation von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin besteht folglich aus AML-Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für potenziell kurative Therapieoptionen wie eine Standard-Induktionschemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind, sondern für die eine palliativ zytoreduktive ausgerichtete Therapie in Frage kommt. Die Entscheidung, ob ein Patient mit einer Standard-Induktionschemotherapie oder einem weniger intensiven Ansatz behandelt werden sollte, erfolgt stets individuell. Sie basiert auf einer umfassenden Bewertung patienten- und krankheitsspezifischer Faktoren. Zu den zentralen Kriterien zählen z. B. das Alter des Patienten, das Vorhandensein von Komorbiditäten, der Allgemeinzustand, die zytogenetische und molekulargenetische Risikokonstellation sowie der Patientenwunsch (Ferrara et al. 2025; Leeuw et al. 2022). Insbesondere bei älteren oder komorbiden AML-Patienten kann die Priorisierung der Lebensqualität gegenüber maximaler Therapiestrenge eine maßgebliche Entscheidungsgrundlage darstellen (Ferrara et al. 2025).

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

Die neben der Kombination aus Ivosidenib und Azacitidin derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen wie Venetoclax in Kombination mit einem HMA, HMA-Monotherapie (Azacitidin oder Decitabin), Venetoclax in Kombination mit LDAC oder Glasdegib in Kombination mit LDAC erreichen dieses Therapieziel nur begrenzt. Keine dieser Therapieoptionen stellt eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit IDH1-R132-Mutationen dar (siehe Abschnitt 3.2.1). Dies geht auch klar aus der Leitlinien Empfehlung der DGHO und der ELN-Empfehlung von 2024 hervor, die für ihre Begründung die AGILE-Studie heranziehen (DGHO 2025; Döhner et al. 2024). In der AGILE-Studie konnte bei der Zielpopulation eine bisher unerreichte Verlängerung des Überlebens bei guter Verträglichkeit erreicht werden und stellt somit einen neuen Therapiestandard dar.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte

Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin ist zugelassen für erwachsene Patienten mit IDH1-R132-mutierter, neu diagnostizierter AML, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. Die Therapie wurde der Europäischen Kommission am 10. Mai 2023 zugelassen und wird explizit von den Leitlinien der DGHO, ELN und NCCN als Primärtherapie empfohlen (DGHO 2025; Döhner et al. 2022; Döhner et al. 2024; Pollyea et al. 2025). Die DGHO bezeichnete in ihrer schriftlichen Stellungnahme beim ersten Nutzenbewertungsverfahren von Ivosidenib (Beginn Juli 2023) die Kombination aus Ivosidenib und Azacitidin als neuen Standard bei Patienten mit IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktion geeignet sind (G-BA 2024). Die schnelle Aufnahme von Ivosidenib in die Leitlinien zeigt den hohen Stellenwert dieser Therapieoption für die Zielpopulation (DGHO 2025; Döhner et al. 2022; Döhner et al. 2024; Pollyea et al. 2025). Da die Mutation eine neomorphe Enzymaktivität mit Bildung des 2-HG verursacht, was die Differenzierung der Blasten hemmt und zur Leukämogenese beiträgt, ist eine gezielte Therapie gegen IDH1 von zentraler Bedeutung, um diesen pathogenen Mechanismus zu unterbrechen (Kowalczyk et al. 2024).

Bei unfitten Patienten ist das therapeutische Ziel eine Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität und guter Verträglichkeit. Als Therapieoptionen stehen für die Zielpopulation (Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind) entweder Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin sowie, Azacitidin oder Decitabin als Monotherapie, Venetoclax in Kombination mit LDAC oder Glasdegib zur Verfügung (DGHO 2025; Döhner et al. 2024; Pollyea et al. 2025; Sekeres et al. 2025). Die Auswahl ermöglicht eine an das individuelle Risikoprofil des Patienten angepasste Therapie. Ausschließlich Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin ist spezifisch für die Therapie einer AML mit vorliegender IDH1-Mutation ausgerichtet. Die Studie AGILE ist die erste Phase-3-Studie, die spezifisch bei Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation durchgeführt wurde, gleichzeitig stratifiziert ist und eine für die seltene Erkrankung hohe Patientenzahl aufweist. Das COMP schlussfolgerte im Zuge der Bestätigung von Ivosidenib als Orphan-Drug, dass in der Indikation AML (unfit) zwar bereits zufriedenstellende Therapie-Optionen zur Verfügung stehen, Ivosidenib jedoch einen signifikanten Vorteil gegenüber diesen Therapie-Optionen aufweist (EMA 2023).

Zugrunde liegen der Entscheidung die Ergebnisse der Studie AGILE. Dabei zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin ein medianes OS von 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten und ist damit mehr als Verdreifacht (HR 0,42 [0,27; 0,65]) (siehe Modul 4A) (Montesinos et al. 2025). Dies stellt eine bisher unerreichte Verbesserung im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard dar (EMA 2023).

Ivosidenib + Azacitidin bietet eine dringend benötigte zielgerichtete Therapieoption für AML-Patienten mit IDH1-R132-Mutation.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Beschreibung der Epidemiologie der AML in Deutschland werden die Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2021 – 2023“ (RKI 2025), sowie der aktuellen bundesweiten Analyse von Baden et al. 2025 basierend auf den jeweiligen epidemiologischen und klinischen Landeskrebsregistern, herangezogen. Ergänzend wurden die Angaben der DGHO-Leitlinie und des Tumorregisters München dargestellt (DGHO 2025; Tumorregister München 2021).

Die AML wird über den Diagnosecode ICD-10 C92.0 erfasst, das RKI verwendet im aktuellen Bericht eine erweiterte Definition und berücksichtigt zusätzlich die ICD-10-Codes C92.3–C92.8, C93.0 sowie C94.0/2/4 (RKI 2025). In Tabelle 3-5 werden die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der AML dargestellt.

Tabelle 3-5: Übersicht über wichtige epidemiologische Kennzahlen der AML (C92.0/3 – 8, C93.0, C94.0/2/4) für das Jahr 2021 – 2023 in Deutschland

	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen						
Neuerkrankungen	2.210	2.600	2.070	2.570	2.060	2.560
rohe Neuerkrankungsrate ¹	5,3	6,3	4,9	6,3	4,9	6,2
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	3,1	4,1	2,9	4,1	2,9	4,0
mittleres Erkrankungsalter ³	73	71	73	72	72	72
	5 Jahre		10 Jahre			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz und Überlebensraten						
Prävalenz	3.800	4.300	6.000	6.500	–	–
absolute Überlebensrate (2021 – 2023) ⁴	26	23	22	19	–	–
relative Überlebensrate (2021 – 2023) ⁴	28	27	26	24	–	–
1: je 100.000 Personen 2: altersstandardisiert nach alter Europa-Bevölkerung 3: Median 4: in Prozent Quelle: RKI 2025 RKI: Robert Koch-Institut						

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei AML

Bei AML zeigen sich alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in den Neuerkrankungsraten (Baden et al. 2025; RKI 2025). Die Neuerkrankungsrate steigt mit zunehmendem Alter an, dabei sind Männer über alle Altersgruppen hinweg häufiger betroffen als Frauen (siehe Abbildung 4) (Baden et al. 2025; RKI 2025). Das 5-Jahres-Überleben ist bei beiden Geschlechtern (26 % bei Frauen und 23 % bei Männern) verhältnismäßig gering (RKI 2025).

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C92.0/3 – 8, C93.0, C94.0/2/4, Deutschland 2021 – 2023
je 100.000

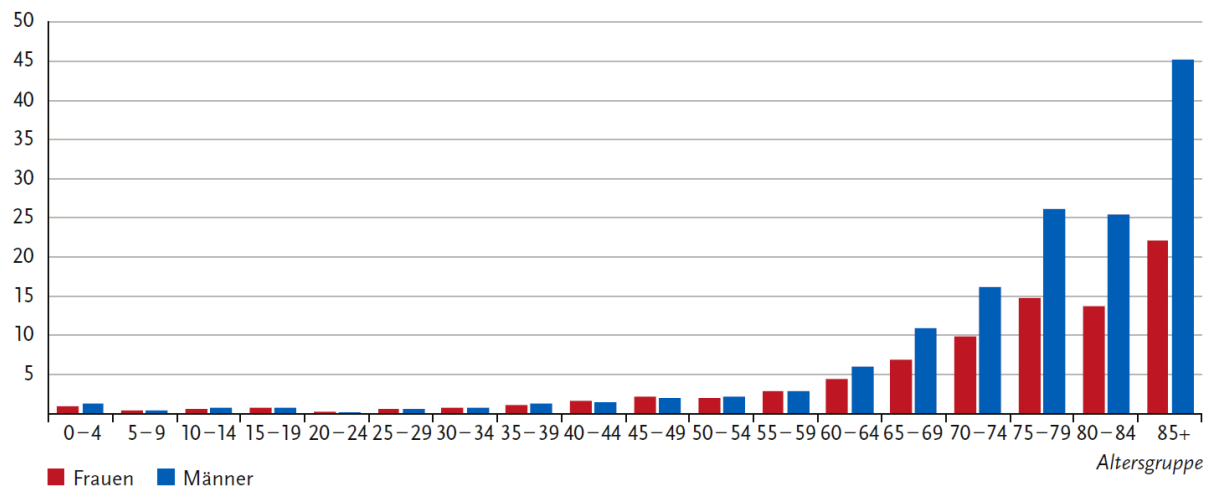


Abbildung 4: Altersspezifische Neuerkrankungsrate für die akute myeloische Leukämie (C92.0, C92.3 – 8, C94.0, C94.2, C94,4) in Deutschland nach Alter und Geschlecht für die Jahre 2021–2023 (RKI 2025).

Geschätzte Inzidenz der AML in Deutschland

In einer aktuellen bundesweiten Analyse von Baden et al. basierend auf den jeweiligen epidemiologischen und klinischen Landeskrebsregistern, dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und dem Deutschen Kinderkrebsregister wurden für den Zeitraum 2016 bis 2021 insgesamt 25.788 AML-Fälle in Deutschland erfasst, was durchschnittlich 4.298 neue AML-Fälle pro Jahr entspricht, darunter jährlich etwa 101 pädiatrische Fälle (<18 Jahre) (Baden et al. 2025). Die Analyse basierte auf ICD-Codes für AML (C92.0, C92.3, C92.5–C92.8, C93.0, C94.0, C94.2). Die altersstandardisierte Inzidenz beträgt 4,72 pro 100.000 Einwohner, wobei die Rate bei Frauen 3,99 und bei Männern 6,56 pro 100.000 beträgt. Die rohe Neuerkrankungsrate beträgt 5,25 pro 100.000 Einwohner (Baden et al. 2025). Hochgerechnet auf den gesamtdeutschen Bevölkerungsstand im Jahr 2025 (83.497.147; Stand: 30.09.2025) ergeben sich basierend auf der rohen Neuerkrankungsrate insgesamt etwa 4.392 neue AML-Fälle (Baden et al. 2025; Destatis 2025). Bezogen auf den vorausberechneten Bevölkerungstand für das Jahr 2026 (83.284.00; Stand 31.12.2026) ergeben sich 4.381 neue AML-Fälle (Baden et al. 2025; Destatis 2026). Geht man von einem Anteil an Erwachsenen von 97,65 % aus (basierend auf 101 pädiatrischen Fällen von insgesamt 4.298 Fällen pro Jahr), ergibt sich eine geschätzte Zahl von 4.289 Erwachsenen im Jahr 2025 und von 4.278 Erwachsenen im Jahr 2026 (Baden et al. 2025).

Für das Jahr 2023 verzeichnete das RKI 4.620 neue AML-Fälle (2.060 Frauen und 2.560 Männer). Die rohe Neuerkrankungsrate beträgt 4,9 je 100.000 Frauen und 6,2 je 100.00 Männer (RKI 2025). Wendet man die rohe Neuerkrankungsrate auf die Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2025 an (42.294.151 Frauen und 41.202.996 Männer; Stand 30.09.2025), ergeben sich etwa 2.072 Neuerkrankungen bei Frauen und etwa 2.555 Neuerkrankungen bei Männern, entsprechend insgesamt rund 4.627 Neuerkrankungen (Destatis 2025; RKI 2025). Wendet man die rohe Neuerkrankungsrate auf die Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2026 an

(42.168.600 Frauen und 41.115.400 Männer; vorausberechneter Bevölkerungsstand mit Stand 31.12.2026), ergeben sich etwa 2.066 Neuerkrankungen bei Frauen und etwa 2.549 Neuerkrankungen bei Männern, entsprechend insgesamt rund 4.615 Neuerkrankungen (Destatis 2026; RKI 2025). Basierend auf dem Anteil an Erwachsenen von rund 97,65 % basierend auf den Daten der zuvor beschriebenen deutschen Registerstudie (Baden et al. 2025), ergibt sich die Anzahl erwachsener AML-Patienten für das Jahr 2025 von 4.518 (2.023 Frauen und 2.494 Männer) und für das Jahr 2026 von 4.506 (2.017 Frauen und 2.489 Männer).

Für die nachfolgende Berechnung wird die Schätzung basierend auf den Angaben in der Publikation von Baden et al. 2025 als Untergrenze und die Schätzung des RKI als Obergrenze für die AML herangezogen. Es ergibt sich für das Jahr 2026 eine Spanne von 4.270 – 4.499 AML-Neuerkrankungen bei Erwachsenen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Geschätzte Anzahl der Neuerkrankungen der AML bei Erwachsenen

Quelle	Baden et al. 2025	Robert Koch-Institut
Geschätzte Anzahl der AML-Neuerkrankungen ab 18 Jahren für das Jahr 2026	4.278[1]	4.506[1]
<p>[1]: Schätzung eines Anteils von 97,65 % und einer geschätzten Anzahl von 4.615 AML-Neuerkrankungen gesamt für die Schätzung auf den Angaben des Robert Koch-Instituts und 4381 AML-Neuerkrankungen basierend auf der Schätzung von Baden et al. 2025 AML: Akute myeloische Leukämie Quellen: Baden et al. 2025; Destatis 2026; RKI 2025</p>		

Die aktuell verfügbaren Daten des RKI reichen nicht aus, um genaue Angaben zur Inzidenz und Prävalenz für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, herauszulesen. Im Folgenden werden weitere Quellen der medizinischen Fachliteratur zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland herangezogen.

1. Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patienten, die an einer AML mit einer IDH1-R132-Mutation erkrankt sind

Laut Literatur können IDH1-R132-Mutationen bei etwa 6 – 16 % der AML-Patienten nachgewiesen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei nahezu allen Patienten mit einer IDH1-Mutation die Veränderung an Position R132 auftritt (Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021; DGHO 2025; DiNardo et al. 2015; Lachowicz et al. 2025; Medeiros et al. 2017; Middeke et al. 2022; Paschka et al. 2010; Pirozzi und Yan 2021). Damit ergibt sich eine Schätzung von 257 – 684 Patienten basierend auf der Schätzung nach Baden et al. 2025 und von 270 – 721 Patienten basierend auf der Schätzung des RKI für das Jahr 2026.

2. Herleitung der Anzahl der erwachsenen Patienten, die an einer AML mit einer IDH1-R132-Mutation erkrankt sind und nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind

Nach der deutschen Registerstudie von Baden et al. 2025, die Daten von über 18.000 AML-Patienten analysierte, erhielten 33,4 % eine intensive Therapie ohne Stammzelltransplantation und 21,1 % eine intensive Therapie mit allogener Transplantation. Eine nicht-intensive Therapie erhalten 45,5 % der Patienten (Baden et al. 2025). Diese Gruppe umfasste vor allem ältere oder gebrechlichere Patienten, für die eine intensive Therapie nicht in Frage kommen. Auf Basis dieser Verteilung ergibt sich eine Schätzung von 117 – 311 Patienten basierend auf der Schätzung nach Baden et al. 2025 und von 123 – 328 basierend auf der Schätzung des RKI.

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz der AML wird gemäß RKI-Bericht auf 8.100 [3.800 Frauen, 4.300 Männer] geschätzt (siehe Tabelle 3-5) (RKI 2025). Da die Prognose, insbesondere für die Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, sehr ungünstig ist, entspricht die Prävalenz weitgehend der Inzidenz. Damit erfolgt die Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Inzidenz.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin	117 – 328	105 – 293
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Ivosidenib wird angewendet in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind (Servier Deutschland GmbH 2023).

Die in Tabelle 3-7 dargestellte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird ausgehend von der geschätzten Zahl erwachsener AML-Patienten (siehe Tabelle 3-6 und Tabelle 3-8) hergeleitet. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben sowie in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle hinzugefügt (Servier Deutschland GmbH 2026). Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nutzt eine Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbands, der zufolge 89,35 % der Bevölkerung in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind (GKV-Spitzenverband 2025, S. 24). Damit ergibt sich eine Schätzung von 105 – 293 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation von Ivosidenib im Anwendungsgebiet AML

	Baden et al. 2025	Robert Koch-Institut	Gesamt
Geschätzte Anzahl der AML-Neuerkrankungen ab 18 Jahren [1]	4.278	4.506	4.278 – 4.506
Anteil mit einer AML mit IDH1-R132-Mutation [2]	6 – 16 %		
Geschätzte Anzahl der AML-Neuerkrankungen ab 18 Jahren mit IDH1-R132-Mutation [3]	257 – 684	270 – 721	257 – 721
Anteil der AML-Patienten, die keine intensive Chemotherapie erhält [4]	45,5 %		
Geschätzte Anzahl der AML-Neuerkrankungen ab 18 Jahren mit IDH1-R132-Mutation, die keine intensive Chemotherapie erhält [5]	117 – 311	123 – 328	117 – 328
Anteil der Patienten in der GKV [6]	89,35 %		
Anzahl der GKV-Patienten	105 – 278	110 – 293	105 – 293
<p>[1] eigene Berechnung siehe Tabelle 3-6; [2]: Bullinger et al. 2017; DGHO 2025; Middeke et al. 2022; Pirozzi und Yan 2021; Cerchione et al. 2021, S. 2; [3] = [1] × [2]; [4]: Baden et al. 2025, S. 5; [6]: GKV-Spitzenverband 2025, S. 24</p> <p>Alle Rechenschritte sind zusätzlich in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle beigelegt.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1</p> <p>Quellen: Baden et al. 2025, S. 5; Bullinger et al. 2017; Cerchione et al. 2021, S. 2; Destatis 2026, S. 1 ; GKV-Spitzenverband 2025, S. 24; Middeke et al. 2022; Pirozzi und Yan 2021; RKI 2025, S. 129; Servier Deutschland GmbH 2026, S. 10</p>			

Für die Behandlung mit Ivosidenib kommen insgesamt 117 – 328 Patienten, davon 105 – 293 in der GKV, in Frage.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Untergrenze wurde die rohe Neuerkrankungsrate der AML von Baden et al. 2025 und für die Obergrenze die rohe Neuerkrankungsrate des RKI (RKI 2025). Unter der Annahme, dass die Neuerkrankungsrate der AML unverändert bleibt, wurden die gleichen Schritte wie in Tabelle 3-8 angewendet und auf den vorausberechneten Bevölkerungstand von 2027 – 2031 angewendet (Destatis 2026). Die Entwicklung der Anzahl der AML-Neuerkrankungen bei

Erwachsenen sowie die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: 5-Jahres-Prognose der GKV-Zielpopulation

	Untergrenze (Baden et al. 2025)	Obergrenze (Robert-Koch Institut)	GKV- Zielpopulation
2027	4.270	4.499	104 – 293
2028	4.262	4.491	104 – 292
2029	4.255	4.483	104 – 291
2030	4.248	4.476	104 – 291
2031	4.240	4.469	104 – 290

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
Quellen: Baden et al. 2025; RKI 2025; Servier Deutschland GmbH 2026

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin	Tibsovo® in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	Erheblich	105 – 293

AML: Akute myeloische Leukämie, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als erheblich eingestuft, da Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin in der Studie AGILE eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens darstellt, mit einem medianen Überleben von 29,3 Monaten unter Ivosidenib vs. 7,9 Monaten unter Placebo.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug

genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation wurde im November 2025 eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Diese fand in MEDLINE über Pubmed, der Blood Datenbank der American Society of Hematology und auf relevanten Seiten wie zum Beispiel von Fachgesellschaften und Vereinigungen im Bereich der Onkologie statt.

Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden die Leitlinien der DGHO, der NCCN und der ASH von 2025 sowie die ELN-Empfehlungen von 2022 und 2024 herangezogen.

Zur Identifikation der epidemiologischen Daten wurde ebenso eine orientierende Literaturrecherche auf den oben genannten Datenbanken durchgeführt. Zudem wurden Zahlen des RKI, insbesondere aus dem Report „Krebs in Deutschland 2021 –2023“ und Daten des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Die Recherchen erfolgten im Februar 2026.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Baden D, Wolgast N, Altrock PM, et al. 2025. *Epidemiology, survival, and treatment of acute myeloid and lymphoblastic leukaemia in Germany: a nationwide population-based registry analysis*. The Lancet regional health. Europe. 2025; 59 (k. A.): 101503. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101503>.
2. Baum H. *FAB-Klassifikation*. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg.). *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2019. S. 836–836.

3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al. 1976. *Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias; French-American-British (FAB) Co-operative Group*. British Journal of Haematology. 1976; 33 (45 I.): 451–458.
4. Bochennek K, Simon A, Laws H-J, et al. 2021. *Fieber während der Granulozytopenie bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen*. Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde. 2021; 169 (5): 443–450. <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01146-4>.
5. Botton S de, Montesinos P, Vives Polo S, et al. 2023. *Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023; 41 (16 suppl): 7012. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7012.
6. Brandts C, Kim A, Serve H. *Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen; Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige* [online]. 2018 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.leukaemihilfe-rhein-main.de/files/filemanager/akute-myeloische-leukaemie.pdf?msclid=cbbb29c6cd4e11ec8ba5e222372e31e9>.
7. Bullinger L, Döhner K, Döhner H 2017. *Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017; 35 (9): 934–946. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.2208>.
8. Cerchione C, Romano A, Daver N, et al. 2021. *IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia*. Frontiers in oncology. 2021; 11 (639387): 1–9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639387>.
9. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. 2019. *Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome*. Leukemia. 2019; 33 (2): 379–389. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0312-9>.
10. Cortes JE, Mehta P 2021. *Determination of fitness and therapeutic options in older patients with acute myeloid leukemia*. American journal of hematology. 2021; 96 (4): 493–507. <https://doi.org/10.1002/ajh.26079>.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Akute myeloische Leukämie (AML)* [online]. 2022 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/version-01092023T105042/@@guideline/html/index.html>.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Akute Myeloische Leukämie (AML)* [online]. 2025 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
13. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). *Leukämie bei Erwachsenen: Einteilung* [online]. 2020 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leukaemie/leukaemieformen>.
14. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. 2020. *Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia*. The New England journal of medicine. 2020; 383 (7): 617–629. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971>.

15. DiNardo CD, Ravandi F, Agresta S, et al. 2015. *Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML*. American journal of hematology. 2015; 90 (8): 732–736. <https://doi.org/10.1002/ajh.24072>.
16. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, et al. 2024. *Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations*. Blood. 2024; 144 (21): 2169-2173. <https://doi.org/10.1182/blood.2024025409>.
17. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. 2022. *Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN*. Blood. 2022; 140 (12): 1345–1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>.
18. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. 2015. *International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with 30% blasts*. Blood. 2015; 126 (3): 291–299. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664>.
19. European Medicines Agency (EMA). *EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application; Tibsovo (ivosidenib); Sponsor: Les Laboratoires Servier; EMADOC-360526170-1417853* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
20. Ferrara F, Geissler K, Mehta P, et al. 2025. *Unmet needs in patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive approaches: perspectives from a European expert panel*. Frontiers in oncology. 2025; 15 (k. A.): 1642472. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1642472>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation; über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin)* [online]. 2024 [Zugriff: 20.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11639/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_ZD.pdf.
22. GKV-Spitzenverband. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: September 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2025_q2/20250904_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2025_300dpi_barrierefrei.pdf.
23. Hao Q, Foroutan F, Han MA, et al. 2022. *Prognosis of older patients with newly diagnosed AML undergoing antileukemic therapy: A systematic review*. PloS one. 2022; 17 (12): e0278578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278578>.
24. Heuser M, Thol F, Ganser A 2016. *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential*. Deutsches Arzteblatt international. 2016; 113 (18): 317–322. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0317>.
25. Hugler M. *Präsentation Hämatopoese* [online]. 2022 [Zugriff: 05.12.2022]. URL: <https://view.genial.ly/6221f568a6de16001a6984f5/interactive-content-prasentation-hamatopoese>.

26. Issa GC, DiNardo CD 2021. *Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm*. Blood cancer journal. 2021; 11 (6): 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00497-1>.
27. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. 2009. *Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry*. Blood. 2009; 113 (18): 4179–4187. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-172007>.
28. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. 2012. *Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012; 30 (21): 2670–2677. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429>.
29. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. 2022. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms*. Leukemia. 2022; 36 (7): 1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
30. Kompetenznetz Leukämien. *Blut und Blutbildung* [online]. 2015a [Zugriff: 12.06.2023]. URL: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e60/e13935/e8895/index_ger.html?preview=preview.
31. Kompetenznetz Leukämien. *Klassifikation* [online]. 2015b [Zugriff: 13.06.2023]. URL: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e50/e51836/e51841/index_ger.html?preview=preview.
32. Kouchkovsky I de, Abdul-Hay M 2016. *'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'*. Blood cancer journal. 2016; 6 (7): e441. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>.
33. Kowalczyk A, Zarychta J, Lejman M, et al. 2024. *Clinical Implications of Isocitrate Dehydrogenase Mutations and Targeted Treatment of Acute Myeloid Leukemia with Mutant Isocitrate Dehydrogenase Inhibitors-Recent Advances, Challenges and Future Prospects*. International journal of molecular sciences. 2024; 25 (14): 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms25147916>.
34. Kraywinkel K, Spix C 2017. *Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland*. Der Onkologe. 2017; 23 (7): 499–503. <https://doi.org/10.1007/s00761-017-0249-z>.
35. Lachowicz CA, Smith BD, Ambinder AJ, et al. 2025. *Ivosidenib or venetoclax combined with hypomethylating agents in IDH1-mutated acute myeloid leukemia: a real-world study*. Blood neoplasia. 2025; 2 (4): 100152. <https://doi.org/10.1016/j.bneo.2025.100152>.
36. Leeuw DC de, Ossenkoppele GJ, Janssen JJWM 2022. *Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Deserve Individualized Treatment*. Current oncology reports. 2022; 24 (11): 1387–1400. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01299-9>.
37. Leukemia & Lymphoma Society. *The AML Guide: Information for Patients and Caregivers* [online]. 2021 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://www.mskcc.org/pdf/cancer-care/patient-education/aml-guide-information-patients-and-caregivers>.

38. Ma X, Park Y, Mayne ST, et al. 2010. *Diet, lifestyle, and acute myeloid leukemia in the NIH-AARP cohort*. American journal of epidemiology. 2010; 171 (3): 312–322. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp371>.
39. Medeiros BC, Fathi AT, DiNardo CD, et al. 2017. *Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies*. Leukemia. 2017; 31 (2): 272–281. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.275>.
40. Middeke JM, Metzeler KH, Röllig C, et al. 2022. *Differential impact of IDH1/2 mutational subclasses on outcome in adult AML: results from a large multicenter study*. Blood advances. 2022; 6 (5): 1394–1405. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004934>.
41. Montesinos P, Marchione DM, Recher C, et al. 2025. *Long-term results from the AGILE study of azacitidine plus ivosidenib vs placebo in newly diagnosed IDH1-mutated AML*. Blood advances. 2025; 9 (20): 5177–5189. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016399>.
42. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. 2022. *Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia*. The New England journal of medicine. 2022; 386 (16): 1519–1531. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117344>.
43. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. 2010. *IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010; 28 (22): 3636–3643. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.3762>.
44. Pelcovits A, Niroula R 2020. *Acute Myeloid Leukemia: A Review*. Rhode Island medical journal (2013). 2020; 103 (3): 38–40.
45. Pirozzi CJ, Yan H 2021. *The implications of IDH mutations for cancer development and therapy*. Nature reviews. Clinical oncology. 2021; 18 (10): 645–661. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00521-0>.
46. Pollyea DA, Altman JK, Assi R, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia; Version 3.2026* [online]. 2025 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411>.
47. Pollyea DA, DiNardo CD, Arellano ML, et al. 2022. *Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and IDH1/2 Mutations*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2022; 28 (13): 2753–2761. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3467>.
48. Prassek VV, Rothenberg-Thurley M, Sauerland MC, et al. 2018. *Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older*. Haematologica. 2018; 103 (11): 1853–1861. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.191536>.
49. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Ausgabe* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile.

50. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs ins Deutschland für 2021–2023, 15. Ausgabe* [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.
51. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). *Leukämien ICD-10 C91–C95* [online]. 2024 [Zugriff: 10.02.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_node.html.
52. Sekeres MA, Mattison RJ, Artz AS, et al. 2025. *American Society of Hematology 2025 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults*. Blood advances. 2025; k. A. (k. A.): 1–83. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025017934>.
53. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.
54. Servier Deutschland GmbH. *Herleitung der Zielpopulation: Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktions-chemotherapie nicht geeignet sind. [unveröffentlicht]*. 2026.
55. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen)* [online]. 2025 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>.
56. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; BEV-VARIANTE-02 Geburtenrate, LE und WS moderat (G2L2W2)* [online]. 2026 [Zugriff: 23.01.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002/table-toolbar>.
57. Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, et al. 2022. *Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology*. Current oncology (Toronto, Ont.). 2022; 29 (9): 6245–6259. <https://doi.org/10.3390/curroncol29090491>.
58. Tumorregister München. *ICD-10 C92.0: Akute myeloblastische Leukämie (AML); Inzidenz und Mortalität* [online]. 2021 [Zugriff: 10.02.2026]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/en/facts/base/bC920_E-ICD-10-C92.0-Acute-myelobl.-leukemia-incidence-and-mortality.pdf.
59. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H 2018. *Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer*. Cancer cell. 2018; 34 (2): 186–195. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.04.011>.
60. Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. 2010. *The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate*. Cancer cell. 2010; 17 (3): 225–234. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.01.020>.

61. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. 2020. *Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial*. *Blood*. 2020; 135 (24): 2137–2145. <https://doi.org/10.1182/blood.2020004856>.
62. Zarnegar-Lumley S, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. 2023. *Characteristics and prognostic impact of IDH mutations in AML: a COG, SWOG, and ECOG analysis*. *Blood advances*. 2023; 7 (19): 5941–5953. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008282>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen,

ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (täglich)	365	1	365
Azacitidin		zyklisch (an Tag 1 bis 7 eines 28-Tage-Zyklus)	13,0	7	91,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azacitidin					
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	zyklisch (an Tag 1 bis 7 eines 28-Tage-Zyklus)	13,0	7	91,0
Decitabin					
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	zyklisch (an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus)	13,0	5	65,0
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin					
Glasdegib		kontinuierlich (täglich)	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Cytarabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	zyklisch (an Tag 1 bis 10 eines 28-Tage-Zyklus)	13,0	10	130,0
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin					
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (täglich)	365	1	365
Azacitidin		zyklisch (an Tag 1 bis 7 eines 28-Tage-Zyklus)	13,0	7	91,0
Venetoclax in Kombination mit Decitabin					
Venetoclax	E Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	kontinuierlich (täglich)	365	1	365
Decitabin		zyklisch (an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus)	13,0	5	65,0
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-11 zeigt die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin und der zVT (Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin). Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. Entsprechend der Fachinformation werden die Angaben zum Behandlungsmodus sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Ivosidenib, dessen Kombinationspartner Azacitidin als auch bei den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie entnommen (AbbVie Deutschland GmbH 2025;

Bendalis GmbH 2023; Janssen-Cilag International NV 2021; Pfizer Pharma GmbH 2025; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2020).

Zu bewertendes Arzneimittel

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Ivosidenib oral als 500 mg Ivosidenib (2×250 mg) kontinuierlich einmal täglich (Servier Deutschland GmbH 2023). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Somit ergeben sich 365 Behandlungstage pro Jahr (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zusätzlich erfolgt die Gabe von Azacitidin gemäß Fachinformation jeweils an Tag 1 – 7 eines 28-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m^2 subkutan oder intravenös (Bendalis GmbH 2023). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,0 Zyklen und 91,0 Behandlungstage pro Jahr (Bendalis GmbH 2023).

Ivosidenib soll an den Tagen in Kombination mit Azacitidin vor Azacitidin verabreicht werden (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Angaben zum Behandlungsmodus von Azacitidin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Azacitidin jeweils an Tag 1 – 7 eines 28-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m^2 Körperoberfläche subkutan oder intravenös (Bendalis GmbH 2023). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,0 Zyklen und 91,0 Behandlungstage pro Jahr (Bendalis GmbH 2023).

Angaben zum Behandlungsmodus von Decitabin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Decitabin intravenös an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus täglich über 1 Stunde in einer Dosis von 20 mg/m^2 Körperoberfläche (Janssen-Cilag International NV 2021). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,0 Zyklen und 65,0 Behandlungstage pro Jahr (Janssen-Cilag International NV 2021).

Angaben zum Behandlungsmodus von Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Glasdegib oral in einer Dosis von einmal täglich 100 mg in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (Pfizer Pharma GmbH 2025). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr (Pfizer Pharma GmbH 2025).

Als niedrig-dosiertes Therapieschema wird Cytarabin entsprechend der Fachinformation und der aktuellen Leitlinienempfehlung subkutan zweimal täglich in einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1 – 10 eines 28-Tage Zyklus injiziert (DGHO 2025; Stadapharm GmbH 2020). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,0 Zyklen und 130,0 Behandlungstage pro Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Venetoclax bei akuter myeloischer Leukämie einmal täglich oral, in einer Dosis, die über drei Tage auf 400 mg pro Tag aufdosiert wird (AbbVie Deutschland GmbH 2025). An Tag 1 beträgt die Dosis 100 mg, an Tag 2 200 mg und ab Tag 3 400 mg Venetoclax pro Tag. Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr (AbbVie Deutschland GmbH 2025).

Zusätzlich erfolgt die Gabe von Azacitidin gemäß Fachinformation jeweils an Tag 1 – 7 eines 28-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² subkutan oder intravenös (Bendalis GmbH 2023). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,0 Zyklen und 91,0 Behandlungstage pro Jahr (Bendalis GmbH 2023).

Angaben zum Behandlungsmodus von Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Venetoclax bei akuter myeloischer Leukämie einmal täglich oral, in einer Dosis, die über drei Tage auf 400 mg pro Tag aufdosiert wird (AbbVie Deutschland GmbH 2025). An Tag 1 beträgt die Dosis 100 mg, an Tag 2 200 mg und ab Tag 3 400 mg Venetoclax pro Tag. Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr (AbbVie Deutschland GmbH 2025).

Zusätzlich erfolgt die Gabe von Decitabin gemäß Fachinformation intravenös an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus täglich über 1 Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche (Janssen-Cilag International NV 2021). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung so lange durchgeführt, wie der Patient keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression und keine inakzeptable Toxizität zeigt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 13,0 Zyklen und 65,0 Behandlungstage pro Jahr (Janssen-Cilag International NV 2021).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	365	500 mg	182.500 mg (= 365 × 2 × 250 mg; 730 Filmtabletten à 250 mg)
Azacitidin		91,0	143,3 mg (= 75 mg/m ² KOF ¹)	13.040,3 mg (= 91,0 × 143,3 mg; 91,0 × Durchstechflaschen à 150 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azacitidin				
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML	91,0	143,3 mg (= 75 mg/m ²)	13.040,3 mg (= 91,0 × 143,3 mg;

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind		KOF ¹⁾	91,0 × Durchstechflaschen à 150 mg)
Decitabin				
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	65,0	38,2 mg (= 20 mg/m ² KOF ¹⁾)	2.483 mg (= 65,0 × 38,2 mg; 65,0 × Injektionslösungskonzentrat à 50 mg)
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin				
Glasdegib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	365	100 mg	36.500 mg (= 365 × 100 mg; 365 Filmtabletten à 100 mg)
Cytarabin		130,0	20 mg	5.200,0 mg (= 130,0 × 2 × 20 mg; 130,0 × Injektionslösung à 40 mg)
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin				
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	365	400 mg ²	1. Jahr: 145.500 mg (= 1 × 100 mg + 1 × 2 × 100 mg + 363 × 4 × 100 mg; 1.455 Filmtabletten à 100 mg) Folgejahre: 146.000 mg (= 365 × 4 × 100 mg; 1.460 Filmtabletten à 100 mg)
Azacitidin		91,0	143,3 mg (= 75 mg/m ² KOF ¹⁾)	13.040,3 mg (= 91,0 × 143,3 mg; 91,0 × Durchstechflaschen à 150 mg)
Venetoclax in Kombination mit Decitabin				
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	365	400 mg ²	1. Jahr: 145.500 mg (= 1 × 100 mg + 1 × 2 × 100 mg + 363 × 4 × 100 mg; 1.455 Filmtabletten à 100 mg) Folgejahre: 146.000 mg (= 365 × 4 × 100 mg; 1.460 Filmtabletten à 100 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Decitabin		65,0	38,2 mg (= 20 mg/m ² KOF ¹)	2.483 mg (= 65,0 × 38,2 mg; 65,0 × Injektionslösungskonzentrat à 50 mg)
<p>1: Die Dosierung erfolgt entsprechend einer durchschnittlichen Körperoberfläche eines Erwachsenen von 1,91 m² (berechnet mit der DuBois-Formel (Mattar 1989) basierend bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm und einem Gewicht von 77,7 kg gemäß der Ergebnisse zum Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (Destatis 2025))</p> <p>2: Es erfolgt eine Aufdosierung: 100 mg an Tag 1; 200 mg an Tag 2, 400 mg ab Tag 3</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; m²: Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten sind die Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen bzw. in der Leitlinie der DGHO „Akute Myeloische Leukämie“ und die anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patienten und Jahr (DGHO 2025). Für die Berechnung des Jahresverbrauchs des Arzneimittels wird jeweils eine therapeutisch angemessene und für die GKV kosteneffiziente Packung bzw. Packungskombination verwendet. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Arzneimittel, die Packungsgrößen, Preise und Rabatte wurden der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)-Datenbank (Stand: 01.02.2026) entnommen (ABDATA 2026).

Gemäß dem Vorgehen des G-BA werden für die Kalkulation standardisierte Durchschnittswerte für Arzneimittel berücksichtigt, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend der Körperoberfläche erfolgt. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgt mit Hilfe der DuBois-Formel (Mattar 1989):

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725}$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen von 1,91 m² bei einer durchschnittlichen Größe von 172,5 cm und einem Gewicht von 77,7 kg gemäß den Ergebnissen des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (Destatis 2025). Der entstehende Verwurf wird bei der Kalkulation des Verbrauchs rechnerisch miteinbezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Ivosidenib oral als 500 mg täglich (je 2 Tabletten à 250 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 182.500 mg pro Patient (= 250 mg pro Tablette × 2 Tabletten pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr, 730 Filmtabletten à 250 mg) (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zusätzlich wird Azacitidin gemäß Fachinformation als subkutane oder intravenöse Injektion in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 – 7 eines 28-Tage Zyklus hergestellt und verabreicht (Bendalis GmbH 2023). Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 143,3 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.040,3 mg (= 91,0 Behandlungen pro Jahr × 143,3 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 13.650 mg (= 91,0 Behandlungen pro Jahr × 150 mg Durchstechflaschen, 91,0 × Durchstechflaschen à 150 mg).

Dabei soll Ivosidenib an den Tagen in Kombination mit Azacitidin vor Azacitidin verabreicht werden (Servier Deutschland GmbH 2023).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Azacitidin

Azacitidin wird gemäß Fachinformation als subkutane oder intravenöse Injektion in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 – 7 eines 28-Tage Zyklus hergestellt und verabreicht (Bendalis GmbH 2023). Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 143,3 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.040,3 mg (= 91,0 Behandlungen pro Jahr × 143,3 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 13.650 mg (= 91,0 Behandlungen pro Jahr × 150 mg Durchstechflaschen, 91,0 × Durchstechflaschen à 150 mg).

Decitabin

Laut Fachinformation wird Decitabin intravenös an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen-Zyklus täglich über 1 Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche verabreicht (Janssen-Cilag International NV 2021). Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 38,2 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.483 mg (= 65,0 Behandlungen pro Jahr × 38,2 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 3.250 mg (= 65,0 Behandlungen pro Jahr × 50 mg Injektionslösungskonzentrat, 65,0 × Injektionslösungskonzentrat à 50 mg).

Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

Laut Fachinformation wird Glasdegib oral in einer Dosis von einmal täglich 100 mg in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin gegeben (Pfizer Pharma GmbH 2025). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36.500 mg (= 365 Behandlungen pro Jahr × 100 mg pro Behandlung, 365 Filmtabletten à 100 mg).

Als niedrig-dosiertes Therapieschema wird Cytarabin entsprechend der Fachinformation und der aktuellen Leitlinienempfehlung subkutan zweimal täglich als 20 mg an den Tagen 1 – 10 eines 28-Tage Zyklus injiziert (DGHO 2025; Stadapharm GmbH 2020). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 5.200 mg (= 130,0 Behandlungen pro Jahr × 2 × 20 mg pro Behandlung, 130,0 × 2 × 0,5 × Injektionslösung à 40 mg).

Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

Gemäß Fachinformation wird Venetoclax bei akuter myeloischer Leukämie über drei Tage auf eine Dosis von 400 mg pro Tag aufdosiert (AbbVie Deutschland GmbH 2025). Venetoclax wird oral als 100 mg (je 1 Tablette à 100 mg) an Tag 1, 200 mg an Tag 2 (je 2 Tabletten à 100 mg) und 400 mg ab Tag 3 (je 4 Tabletten à 100 mg) täglich verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch im 1. Jahr von 145.500 mg (=1 × 100 mg an Tag 1 + 1 × 2 × 100 mg an Tag 2 + 363 Behandlungen pro Jahr × 4 × 100 mg pro Behandlung, 1.455 Filmtabletten à 100 mg) und in Folgejahren von 146.000 mg (= 365 Behandlungen pro Jahr × 4 × 100 mg pro Behandlung, 1.460 Filmtabletten à 100 mg).

Zusätzlich wird Azacitidin gemäß Fachinformation als subkutane oder intravenöse Injektion in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1 – 7 eines 28-Tage Zyklus hergestellt und verabreicht (Bendalis GmbH 2023). Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 143,3 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13.040,3 mg (= 91,0 Behandlungen pro Jahr × 143,3 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 13.650 mg (= 91,0 Behandlungen pro Jahr × 150 mg Durchstechflaschen, 91,0 × Durchstechflaschen à 150 mg).

Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Gemäß Fachinformation wird Venetoclax bei akuter myeloischer Leukämie über drei Tage auf eine Dosis von 400 mg pro Tag aufdosiert (AbbVie Deutschland GmbH 2025). Venetoclax wird oral als 100 mg (je 1 Tablette à 100 mg) an Tag 1, 200 mg an Tag 2 (je 2 Tabletten à 100 mg) und 400 mg ab Tag 3 (je 4 Tabletten à 100 mg) täglich verabreicht. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch im 1. Jahr von 145.500 mg (=1 × 100 mg an Tag 1 + 1 × 2 × 100 mg an Tag 2 + 363 Behandlungen pro Jahr × 4 × 100 mg pro Behandlung, 1.455 Filmtabletten à 100 mg) und in Folgejahren von 146.000 mg (= 365 Behandlungen pro Jahr × 4 × 100 mg pro Behandlung, 1.460 Filmtabletten à 100 mg).

Zusätzlich wird Decitabin laut Fachinformation intravenös an Tag 1 bis 5 eines 4-Wochen Zyklus täglich über 1 Stunde in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche verabreicht (Janssen-

Cilag International NV 2021). Somit ergibt sich pro Gabe eine Dosis von 38,2 mg für einen Patienten mit der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m². Daraus ergibt sich – ohne Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs – ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.483 mg (= 65,0 Behandlungen pro Jahr × 38,2 mg pro Behandlung). Mit Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich ein Verbrauch von 3.250 mg (= 65,0 Behandlungen pro Jahr × 50 mg Injektionslösungskonzentrat, 65,0 × Injektionslösungskonzentrat à 50 mg).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Ivosidenib (Tibsovo® 250 mg Filmtabletten, Servier Deutschland GmbH), PZN: 18503055	13.036,43 € (250 mg Filmtabletten, 60 Stück)	13.034,66 [1,77 ^a ; 0,00 ^b]
Azacitidin (AZACITIDIN Bendalis 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension 150mg, Bendalis GmbH), PZN: 16575889	515,78 € (150 mg, Durchstechflaschen, 1 Stück)	490,07 [1,77 ^a ; 23,94 ^b]
Cytarabin (ARA-CELL 40 mg Injektion, Stadapharm GmbH), PZN: 06983009	35,34 € (40 mg, Injektionslösung, 10 Stück)	32,43 [1,77 ^a ; 1,14 ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Ab- zug gesetzlich vor- geschriebener Rabatte in Euro
Decitabin (DACOGEN 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Janssen-Cilag GmbH), PZN: 09781192	1.242,38 € (50 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück)	1.172,45 [1,77 ^a ; 68,16 ^b]
Glasdegib (DAURISMO 100 mg Filmtabletten, Pfizer Pharma GmbH), PZN: 16331609	9.088,42 € (100 mg, Filmtabletten, 30 Stück)	8.570,90 [1,77 ^a ; 515,75 ^b]
Venetoclax (VENCLYXTO 100 mg Filmtabletten, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG), PZN: 12448817	5.926,31 € (100 mg, Filmtabletten, 112 Stück)	5.924,54 [1,77 ^a ; 0,00]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel</p> <p>b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs 1 und 1b</p> <p>ABDATA: Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Stand: 01.02.2026</p> <p>Quellen: ABDATA 2026</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-13 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf den aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Zur Darstellung der Einzeldosen wurden die kostengünstigsten Packungsgrößen mit der gewünschten Wirkstärke ausgewählt. Die in Tabelle 3-13 aufgeführten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße), Preise, Rabatte und Festbeträge wurden der Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA)-Datenbank (Stand 01.02.2026) entnommen (ABDATA 2026). Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 0 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, wenn der Abschlag nach Absatz 1 Satz 1 in einer Erstattungs-betragsvereinbarung nach § 130b abgelöst worden, 6 % für nicht festbetragsregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),

- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern die Arzneimittel nicht festbetrags geregelt sind, wurden die Rabatte der ABDATA-Datenbank entnommen.

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € der 10 %-ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetrags geregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.

Mögliche Patientenzuzahlungen wurden bei der Berechnung der GKV-Kosten gemäß dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht berücksichtigt (G-BA 2025b; IQWiG 2025).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Bestimmung des IDH1-Status	Einmalig	1
Azacitidin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	91,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Azacitidin				
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	91,0
Decitabin				
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	65,0
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin				
Glasdegib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Keine zusätzlichen Leistungen	0	0
Cytarabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	130,0
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin				
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Keine zusätzlichen Leistungen	0	0
Azacitidin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	91,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung		
Venetoclax in Kombination mit Decitabin				
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Keine zusätzlichen Leistungen	0	0
Decitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	65,0
AML: Akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1 Quellen: AbbVie Deutschland GmbH 2025; Bendalis GmbH 2023; GKV-Spitzenverband 2025; Janssen-Cilag International NV 2021; Pfizer Pharma GmbH 2025; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2020				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der jeweiligen Fach- oder Gebrauchsinformationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen identifiziert (AbbVie Deutschland GmbH 2025; Bendalis GmbH 2023; Janssen-Cilag International NV 2021; Pfizer Pharma GmbH 2025; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2020). Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, die durch erforderliche zusätzliche Leistungen anfallen.

Von der Darstellung anfallender Kosten, die nicht über die im Rahmen der üblichen Anwendung im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, wird abgesehen. Darunter fallen z. B. medizinische Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für Routineuntersuchungen sowie ärztliche Honorarleistungen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Ivosidenib

Vor Behandlungsbeginn mit Ivosidenib muss das Vorliegen einer IDH1-R132-Mutation mit einem geeigneten Test nachgewiesen werden. Hierfür kommt die EBM-Ziffer 19453 aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) in Betracht (KBV 2026).

Zusätzlich ist laut Fachinformation regelmäßig – wöchentlich in den ersten drei Behandlungswochen und danach monatlich – ein EKG durchzuführen. Da ein EKG Bestandteil der Versichertenpauschale ist, wird diese Leistung nicht weiter berücksichtigt (KBV 2026).

Azacitidin

Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Azacitidin durch einen Arzt überwacht und eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist. Zudem sollten die Patienten eine Prämedikation mit Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen bekommen. Da Antiemetika in Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittelrichtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (Over-the-Counter (OTC)-Übersicht)) nicht aufgeführt werden, sind sie nicht erstattungsfähig und werden deswegen bei der Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten nicht weiter berücksichtigt (G-BA 2025a). Durch die Applikation von Azacitidin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2025).

Zusätzlich sollte vor der Behandlung sowie vor jedem Behandlungszyklus ein großes Blutbild erstellt und die Leberfunktionswerte sowie Serumkreatinin und Serumbicarbonat untersucht werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Azacitidin

Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Azacitidin durch einen Arzt überwacht und eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist. Zudem sollten die Patienten eine Prämedikation mit Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen bekommen. Da Antiemetika in Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittelrichtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (Over-the-Counter (OTC)-Übersicht)) nicht aufgeführt werden, sind sie nicht erstattungsfähig und werden deswegen bei der Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten nicht weiter berücksichtigt (G-BA 2025a). Durch die Applikation von Azacitidin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2025).

Zusätzlich sollte vor der Behandlung sowie vor jedem Behandlungszyklus ein großes Blutbild erstellt und die Leberfunktionswerte sowie Serumkreatinin und Serumbicarbonat untersucht werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Decitabin

Bei der Behandlung mit Decitabin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2025).

Zusätzlich sollte das Differenzialblutbild einschließlich der Trombozytenzahl regelmäßig sowie vor Beginn der Behandlungszyklen und bei klinischer Erforderlichkeit bestimmt werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

Bei Behandlung mit Glasdegib sollten vor Beginn der Behandlung sowie mindestens einmal wöchentlich im ersten Monat Blutbild, Elektrolyte sowie Nieren- und Leberfunktion beurteilt werden. Darüber hinaus sollten Elektrolyte und Nierenfunktion während der Dauer der Therapie einmal monatlich überwacht werden. Zudem sollten die Kreatinkinase-Werte im Serum vor Beginn der Behandlung und danach in Abhängigkeit von der klinischen Indikation untersucht werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Zusätzlich ist laut Fachinformation in den ersten Monaten der Behandlung und danach bei Bedarf fortlaufend ein EKG durchzuführen. Da ein EKG Bestandteil der Versichertenpauschale ist, wird diese Leistung nicht weiter berücksichtigt (KBV 2026).

Durch die Applikation von Cytarabin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2025).

Zusätzlich sind regelmäßige Blutbildkontrollen sowie die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion sowie der Serum-Harnsäure-Werte erforderlich. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

Entsprechend der Fachinformation sollten alle Patienten vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax eine Leukozytenzahl von $< 25 \times 10^9/l$ aufweisen und vor der Behandlung kann eine Zytoreduktion erforderlich sein. Weiterhin müssen alle Patienten vor der ersten Dosis Venetoclax und während der Aufdosierungsphase eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sowie antihyperurikämisch wirkende Substanzen erhalten. Außerdem sind vor Einleitung der Behandlung die Blutwerte (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) zu bestimmen und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend zu beheben. Darüber hinaus sind die blutchemischen Parameter vor der Dosisgabe, 6 bis 8 Stunden nach jeder neuen Dosis während der Aufdosierung sowie 24 Stunden nach Erreichen der Enddosis auf ein Tumorlysesyndrom hin zu überwachen. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt. Die Leitlinie der DGHO sieht zusätzlich vor, dass der erste Zyklus unter stationären Bedingungen begonnen werden soll (DGHO 2025).

Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung mit Azacitidin durch einen Arzt überwacht und eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist. Zudem sollten die Patienten eine Prämedikation mit Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen bekommen. Da Antiemetika in Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittelrichtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)) nicht aufgeführt werden, sind sie nicht erstattungsfähig und werden deswegen bei

der Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten nicht weiter berücksichtigt (G-BA 2025a). Durch die Applikation von Azacitidin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2025).

Zusätzlich sollte vor der Behandlung sowie vor jedem Behandlungszyklus ein großes Blutbild erstellt und die Leberfunktionswerte sowie Serumkreatinin und Serumbicarbonat untersucht werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Entsprechend der Fachinformation sollten alle Patienten vor Einleitung der Behandlung mit Venetoclax eine Leukozytenzahl von $< 25 \times 10^9/l$ aufweisen und vor der Behandlung kann eine Zytoreduktion erforderlich sein. Weiterhin müssen alle Patienten vor der ersten Dosis Venetoclax und während der Aufdosierungsphase eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sowie antihyperurikämisch wirkende Substanzen erhalten. Außerdem sind vor Einleitung der Behandlung die Blutwerte (Kalium, Harnsäure, Phosphat, Kalzium und Kreatinin) zu bestimmen und vorbestehende Auffälligkeiten entsprechend zu beheben. Darüber hinaus sind die blutchemischen Parameter vor der Dosisgabe, 6 bis 8 Stunden nach jeder neuen Dosis während der Aufdosierung sowie 24 Stunden nach Erreichen der Enddosis auf ein Tumorlysesyndrom hin zu überwachen. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt. Die Leitlinie der DGHO sieht zusätzlich vor, dass der erste Zyklus unter stationären Bedingungen begonnen werden soll (DGHO 2025).

Bei der Behandlung mit Decitabin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Zytostatika-Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2025).

Zusätzlich sollte das Differenzialblutbild einschließlich der Trombozytenzahl regelmäßig sowie vor Beginn der Behandlungszyklen und bei klinischer Erforderlichkeit bestimmt werden. Diese Leistungen werden als ärztliche Routineleistungen nicht weiter berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	86,38
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung wurden der Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen mit Stand vom 1. November 2025 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) entnommen (GKV-Spitzenverband 2025).

Die aktuellen Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie mit zVT wurden im EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung recherchiert (KBV 2026).

Bestimmung des IDH1-Status

Mittels Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften kann der IDH1-Status bestimmt und mit Hilfe der EBM-Gebührenordnungsposition 19453 abgerechnet werden.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin			
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften EBM-Ziffer: 19453	Erstes Jahr: 86,38 Folgejahre: 0,00
Azacitidin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	9.100,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Azacitidin			
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	9.100,00
Decitabin			
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	6.500,00
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin			
Glasdegib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	keine	0
Cytarabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	13.000,00
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin			
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine	keine	0
Azacitidin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	9.100,00

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind		
Venetoclax in Kombination mit Decitabin			
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	keine	keine
Decitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	6.500,00
AML: akute myeloische Leukämie; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin					
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	158.588,36	1. Jahr: 86,38 Folgejahre: 0	0,00	1. Jahr: 158.674,74 Folgejahre: 158.588,36
Azacitidin		44.596,37	0,00	9.100,00	53.696,37
		Gesamt:			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Azacitidin					
Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	44.596,37	0,00	9.100,00	53.696,37
Decitabin					
Decitabin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	76.209,25	0,00	6.500,00	82.709,25
Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin					
Glasdegib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	104.564,98	0,00	0,00	104.564,98
Cytarabin		421,59	0,00	13.000,00	13.421,59
		Gesamt:			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Venetoclax in Kombination mit Azacitidin					
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	1. Jahr: 77.019,02 Folgejahre: 77.019,02	0,00	0,00	1. Jahr: 77.019,02 Folgejahre: 77.019,02
Azacitidin		44.596,37	0,00	9.100,00	53.696,37
		Gesamt:			1. Jahr: 130.715,39 Folgejahre: 130.715,39
Venetoclax in Kombination mit Decitabin					
Venetoclax	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind	1. Jahr: 77.019,02 Folgejahre: 77.019,02	0,00	0,00	1. Jahr: 77.019,02 Folgejahre: 77.019,02
Decitabin		76.209,25	0,00	6.500,00	82.709,25
		Gesamt:			1. Jahr: 159.728,27 Folgejahre: 159.728,27
AML: akute myeloische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1 Quelle: Servier Deutschland GmbH 2026					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ivosidenib ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind.

Es gibt verschiedene zugelassene Therapieoptionen (z. B. Venetoclax + HMA, Glasdegib + LDAC, HMA-Monotherapie, LDAC), die jedoch nicht spezifisch für Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation sind.

Gemäß Fachinformation ist eine Behandlung mit Ivosidenib im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A4-Induktoren oder Dabigatran (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), bei angeborenem Long-QT-Syndrom, bei plötzlichem Tod oder polymorpher ventrikulärer Arrhythmie in der Familienanamnese, sowie bei QT/QTc-Intervall > 500 ms, unabhängig von der Korrekturmethode (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation) nicht angezeigt (Servier Deutschland GmbH 2023). Zur Abschätzung der Rate an Therapieabbrüchen wurden die Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der klinischen Studie AGILE herangezogen, diese lagen bei 27 % (Montesinos et al. 2022). Die mediane Behandlungsdauer mit Ivosidenib betrug 10,8 Monate (Botton et al. 2023). Wesentliche Änderungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen sind daher nicht zu erwarten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in den vorangegangenen Abschnitten hergeleiteten Kosten stellen die Maximalkosten dar, wenn alle infrage kommenden Patienten mit Ivosidenib + Azacitidin behandelt würden. Es ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität für die GKV insgesamt in Bezug auf Ivosidenib + Azacitidin in der zugrunde liegenden Indikation niedriger liegen werden als die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Kosten.

Eine seriöse und fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und Änderungen der Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich; es wird nicht erwartet, dass alle Patienten in der Zielpopulation mit Ivosidenib behandelt werden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV-Population pro Patienten aufgrund der im Durchschnitt kürzeren Behandlungsdauer deutlich überschätzt ist.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien

geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin und Vergleichswirkstoffen wurden der jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen und der Onkopedia-Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der AML entnommen (AbbVie Deutschland GmbH 2025; Bendalis GmbH 2023; DGHO 2025; Janssen-Cilag International NV 2021; Pfizer Pharma GmbH 2025; Servier Deutschland GmbH 2023; Stadapharm GmbH 2020). Aktuelle Arzneimittelpreise und Rabatte für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden der ABDA-Datenbank mit Stand 01.02.2026 entnommen (ABDATA 2026).

Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht, die zur Berechnung der durchschnittlichen Körperoberfläche genutzt wurden, wurden dem aktuellen Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes entnommen (Destatis 2025).

Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV 2026) und Kosten für die Herstellung applikationsfertiger zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen der Anlage 3 der Hilfstaxe (GKV-Spitzenverband 2025) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH. *Fachinformation Venclxyto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten*. Stand: 07/2025 [online]. 2025 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021277/venclxyto-r-10-mg-50-mg-100-mg-filmtabletten>.

2. ABDATA Pharma-Daten-Service der Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (ABDATA). *ABDATA-Auszug für L01BC01, L01BC07, L01BC08, L01XJ03, L01XX52, L01XX62; ABDA-Artikelstamm, ABDA-Datenbank, Plus-X (Stand: 01.02.2026)* [online]. 2026 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://abdata.de/>.
3. Bendalis GmbH. *Fachinformation Azacitidin Bendalis 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. Stand: 12/2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: https://abdata.de/datenangebot/abda-datenbank/plus_x/.
4. Botton S de, Montesinos P, Vives Polo S, et al. 2023. *Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2023; 41 (16 suppl): 7012. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7012.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Akute Myeloische Leukämie (AML)* [online]. 2025 [Zugriff: 06.02.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie; Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)* [online]. 2025a [Zugriff: 18.02.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1011/AM-RL-I-OTC-2025-05-09.pdf>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025* [online]. 2025b [Zugriff: 11.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
8. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Stand: 01.11.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_39_Ergaenzungsvereinbarung_gueltig_ab_01.11.2025.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden; Version 8.0 vom 19.12.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
10. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Dacogen® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 06/2021* [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0007.pdf>.

11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 04.02.2026]. URL: <https://www.kbv.de/praxis/abrechnung/ebm>.
12. Mattar JA 1989. *A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Du Bois formula*. Critical care medicine. 1989; 17 (8): 846–847. <https://doi.org/10.1097/00003246-198908000-00035>.
13. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. 2022. *Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia*. The New England journal of medicine. 2022; 386 (16): 1519–1531. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117344>.
14. Pfizer Pharma GmbH. *Fachinformation Daurismo® 25 mg/100 mg Filmtabletten*. Stand: 03/2025 [online]. 2025 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/pfizerpharma/daurismofilmtabletten.pdf>.
15. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.
16. Servier Deutschland GmbH. *Berechnung der Jahrestherapiekosten (Anwendungsgebiet akute myeloische Leukämie)*. [unveröffentlicht]. 2026.
17. Stadapharm GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) ARA-cell® 40 mg Injektion / ARA-cell® 100 mg Injektion*. Stand: 07/2020 [online]. 2020 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/ara-cell40mg100mginjektion.pdf>.
18. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen; Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse - Revision)* [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Fachinformation von Ivosidenib (Tibsovo®) benennt die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Servier Deutschland GmbH 2023):

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals

Die Behandlung mit Ivosidenib 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. Darüber hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik sowie an die Qualifikation des medizinischen Personals.

Anforderungen an die Infrastruktur

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Dosierung***Akute myeloische Leukämie***

Die empfohlene Dosis beträgt 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 bis zum Fortschreiten der Krankheit bzw. bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird, fortgesetzt werden.

Cholangiokarzinom

Die empfohlene Dosis beträgt 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.

Verpasste oder verspätete Einnahme

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.

Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung

Vor Beginn der Behandlung muss ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden. Das herzfrequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) soll vor Beginn der Behandlung weniger als 450 Millisekunden (ms) betragen. Bei einem anormalen QT-Intervall soll der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Behandlungsbeginns mit Ivosidenib gründlich abwägen. Liegt die QTc-Intervall-Verlängerung zwischen 480 ms und 500 ms, soll die Behandlung mit Ivosidenib nur ausnahmsweise erfolgen und nur unter engmaschiger Überwachung stattfinden.

Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein EKG erstellt werden. Anschließend muss dies monatlich erfolgen, sofern das QTc-Intervall bei ≤ 480 ms bleibt. QTc-Intervall-Anomalien sollen umgehend behandelt werden (siehe Tabelle 3-18 und Abschnitt 4.4). Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG erstellt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sowie die gleichzeitige Einnahme von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, soll Tibsovo bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet und eine engmaschige Kontrolle auf eine QTc-Intervall-Verlängerung durchgeführt werden. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG erstellt werden, eine wöchentliche Überwachung soll über mindestens 3 Wochen erfolgen und danach, wenn es klinisch angezeigt ist (siehe unten und Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

Das komplette Blutbild und die Blutchemie sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo, mindestens einmal wöchentlich während des ersten Therapiemonats, einmal alle zwei Wochen während des zweiten Therapiemonats und, sofern klinisch angezeigt, bei jedem Arztbesuch während der gesamten Therapiedauer untersucht werden.

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren

Wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf einmal täglich 250 mg (1 × 250 mg Tablette) reduziert werden. Wenn der moderate oder starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, soll die Dosis von Ivosidenib nach mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors auf 500 mg erhöht werden (siehe oben und Abschnitte 4.4 und 4.5).

Dosisanpassungen und Empfehlungen zum Umgang mit Nebenwirkungen

Tabelle 3-18: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
Differenzierungssyndrom (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sollten systemische Kortikosteroide für mindestens 3 Tage verabreicht und erst nach Abklingen der Symptome ausgeschlichen werden. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten der Symptome führen. • Einleitung einer hämodynamischen Überwachung bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage. • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn schwere Anzeichen / Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe anhalten. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib, wenn sich die Anzeichen/Symptome mildern oder sicher verringern und wenn sich der klinische Zustand verbessert.
Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen $> 25 \times 10^9/l$ oder ein absoluter Anstieg der Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen $> 15 \times 10^9/l$ gegenüber dem Ausgangswert, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Einleitung der Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/Leitlinien und einer Leukapherese, sofern klinisch angezeigt. • Hydroxycarbamid erst ausschleichen, wenn sich die Leukozytose gebessert hat oder sie ganz abgeklungen ist. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten führen. • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn sich die Leukozytose nach der Behandlung mit Hydroxycarbamid nicht gebessert hat. • Nach Abklingen der Leukozytose Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib.
QTc-Intervall-Verlängerung > 480 bis 500 ms (Grad 2, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis das QTc-Intervall wieder ≤ 480 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib nach Absinken des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms. • EKG-Überwachung mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt, nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms.
QTc-Intervall-Verlängerung > 500 ms (Grad 3, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo und Überwachen des EKGs alle 24 Stunden bis das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Im Falle einer QTc-Intervall-Verlängerung > 550 ms ist zusätzlich zur bereits vorgesehenen Unterbrechung der Ivosidenib-Einnahme eine kontinuierliche elektrokardiografische Überwachung des Patienten zu erwägen, bis der QTc-Wert wieder < 500 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 250 mg Ivosidenib, wenn das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf weniger als 30 ms vom Ausgangswert oder ≤ 480 ms, EKG-Kontrollen mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt.

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn eine andere Ursache für die QTc-Intervall-Verlängerung festgestellt wird, kann die Dosis auf einmal täglich 500 mg Ivosidenib erhöht werden.
QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen/Symptomen einer lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmie (Grad 4, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Stellen Sie die Behandlung endgültig ein.
Andere Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger oder auf den Ausgangswert zurückgeht. Anschließende Wiederaufnahme der Behandlung mit täglich 500 mg (Toxizität Grad 3) oder täglich 250 mg (Toxizität Grad 4). • Bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein zweites Mal) ist die Tibsovo-Dosis auf 250 mg täglich zu reduzieren, bis die Toxizität abklingt. Anschließende Erhöhung der Dosis auf täglich 500 mg. • Absetzen von Tibsovo bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein drittes Mal) oder bei einer Toxizität Grad 4.
Grad 1 ist leicht, Grad 2 ist moderat, Grad 3 ist schwer und Grad 4 ist lebensbedrohlich. EKG: Elektrokardiogramm	

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Für Patienten im Alter von 85 Jahren oder älter liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter ($eGFR \geq 60$ bis < 90 ml/min/1,73 m²) oder mäßiger ($eGFR \geq 30$ bis < 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine empfohlene Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine empfohlene Dosis für Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tibsovo bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tibsovo ist zur oralen Anwendung bestimmt.

Die Tabletten werden einmal täglich etwa zur gleichen Zeit eingenommen. Die Patienten sollten 2 Stunden vor und bis 1 Stunde nach der Einnahme der Tabletten nichts essen (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Grapefruit und Grapefruitsaft während der Behandlung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Ferner sollen sie darauf aufmerksam gemacht werden, das im Tablettenbehältnis enthaltene Silicagel-Trockenmittel nicht zu schlucken (siehe Abschnitt 6.5).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren oder Dabigatran (siehe Abschnitt 4.5).

Angeborenes Long-QT-Syndrom.

Plötzlicher Tod oder polymorphe ventrikuläre Arrhythmie in der Familienanamnese.

QT/QTc-Intervall > 500 ms, unabhängig von der Korrekturmethode (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie***

Unter der Behandlung mit Ivosidenib wurden Fälle des Differenzierungssyndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn unbehandelt, kann dies lebensbedrohlich oder tödlich sein (siehe unten und Abschnitt 4.2). Das Differenzierungssyndrom geht mit einer schnellen Proliferation und Differenzierung von myeloischen Zellen einher. Zu den Symptomen gehören: nichtinfektiöse Leukozytose, peripheres Ödem, Pyrexie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Hypotonie, Hypoxie, Lungenödem, Pneumonie, Perikarderguss, Hautausschlag, Hyperhydratation, Tumorlysesyndrom und ein erhöhter Kreatininwert.

Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome des Differenzierungssyndroms informiert und darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen und dass sie die Patientenkarte zur sicheren Anwendung stets bei sich tragen müssen.

Bei Verdacht auf ein Differenzierungssyndrom sind bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage systemische Kortikosteroide zu verabreichen und eine hämodynamische Überwachung einzuleiten.

Wenn eine Leukozytose beobachtet wird, ist eine Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/ Leitlinien und, sofern klinisch angezeigt, eine Leukapherese einzuleiten (siehe Abschnitt 4.5).

Kortikosteroide und Hydroxycarbamid sind erst nach Abklingen der Symptome auszuschleichen. Die Symptome des Differenzierungssyndroms können bei vorzeitigem Absetzen der Kortikosteroid und/ oder Hydroxycarbamid-Behandlung erneut auftreten. Wenn schwere Symptome nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Gabe mehr als 48 Stunden anhalten, ist die Behandlung mit Tibsovo zu unterbrechen. Die Behandlung kann mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib wieder aufgenommen werden, wenn die Symptome mäßig sind oder sich verringern und sich der klinische Zustand des Patienten gebessert hat.

QTc-Intervall-Verlängerung

Unter der Behandlung mit Ivosidenib wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Ein EKG muss vor Beginn der Behandlung, mindestens einmal wöchentlich während der ersten Therapiewochen und danach, wenn das QTc-Intervall ≤ 480 ms bleibt, monatlich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Alle Anomalien sollen umgehend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG durchgeführt werden. Bei schwerem Erbrechen und/oder Durchfall muss eine Bewertung der Serumelektrolytanomalien, insbesondere der Hypokaliämie und des Magnesiums, durchgeführt werden.

Die Patienten sind über das Risiko einer QT-Verlängerung und die damit verbundenen Anzeichen und Symptome (Herzklopfen, Schwindel, Synkope oder sogar Herzstillstand) zu informieren und darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen.

Die gleichzeitige Gabe von QTc-Intervall-verlängernden Arzneimitteln sowie von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, ist Tibsovo bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden und eine engmaschige Kontrolle auf eine QTc-Intervall-Verlängerung durchzuführen. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG durchgeführt werden, für mindestens 3 Wochen soll eine wöchentliche Überwachung stattfinden und danach je nach klinischer Indikation. Die empfohlene Dosis von Ivosidenib soll auf einmal täglich 250 mg reduziert werden, wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Wenn die Gabe von Furosemid (ein OAT3-Substrat) klinisch indiziert ist, um Anzeichen/Symptome des Differenzierungssyndroms zu behandeln, sind die Patienten engmaschig auf Elektrolytstörungen und auf eine QTc-Intervall-Verlängerung zu überwachen.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Elektrolytanomalien sind während der Behandlung mit Ivosidenib engmaschig unter Durchführung regelmäßiger EKG- und Elektrolyt-Kontrollen zu überwachen.

Tibsovo ist dauerhaft abzusetzen, wenn bei Patienten eine QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

Ivosidenib sollte bei Patienten mit Albuminwerten unterhalb des Normbereichs oder bei untergewichtigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht ermittelt. Tibsovo soll bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib wurde bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) nicht ermittelt. Tibsovo soll bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden und diese Patientengruppe ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Tibsovo soll bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

CYP3A4-Substrate

Ivosidenib induziert CYP3A4 und kann daher die systemische Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten verringern.

Wenn die Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol nicht vermieden werden kann, sollen die Patienten hinsichtlich des Verlusts der antimykotischen Wirksamkeit dieser Arzneimittel überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo einen Schwangerschaftstest durchführen und eine Schwangerschaft während der Therapie vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollen 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, weshalb die gleichzeitige Anwendung einer Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Lactoseintoleranz

Tibsovo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen Tibsovo nicht einnehmen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Ivosidenib******Starke CYP3A4-Induktoren***

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 (siehe Abschnitt 4.3). Klinische Studien zur Bewertung der Pharmakokinetik von Ivosidenib in Gegenwart eines CYP3A4-Induktors wurden nicht durchgeführt.

Moderate oder starke CYP3A4-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden erhöhte die Verabreichung einer Einzeldosis von 250 mg Ivosidenib und 200 mg Itraconazol einmal täglich über 18 Tage die AUC von Ivosidenib um 169 % (90 % CI: 145; 195), ohne dass sich die C_{max} veränderte. Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Plasmakonzentration von Ivosidenib. Dies kann das Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung erhöhen. Daher sollen während der Behandlung mit Tibsovo, wann immer möglich, geeignete Alternativen, die keine moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren sind, in Betracht gezogen werden. Wenn die Anwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist, sollen die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig hinsichtlich einer QTc-Intervall-Verlängerung überwacht werden. Wenn die Verwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf 250 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

- Moderate CYP3A4-Inhibitoren sind u.a.: Aprepitant, Ciclosporin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Grapefruit und Grapefruitsaft, Isavuconazol, Verapamil.
- Starke CYP3A4-Inhibitoren sind u.a.: Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazol.

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

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. Wenn die Anwendung einer geeigneten

Alternative nicht möglich ist, sollen die Patienten mit Vorsicht behandelt und engmaschig hinsichtlich einer QT-Intervall-Verlängerung überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Auswirkungen von Ivosidenib auf andere Arzneimittel

Wechselwirkungen mit Transportern

Ivosidenib hemmt 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 (siehe Abschnitt 4.3).

Ivosidenib hemmt 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 (siehe Abschnitt 5.2). Patienten sollen mit Vorsicht behandelt werden, wenn die Verwendung einer geeigneten Alternative nicht möglich ist. Wenn die Gabe von Furosemid klinisch indiziert ist, um Anzeichen/Symptome eines Differenzierungssyndroms zu behandeln, sind die Patienten engmaschig auf Elektrolytstörungen und hinsichtlich einer QTc-Intervall-Verlängerung zu überwachen.

Enzyminduktion

Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme

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. Die Patienten sind hinsichtlich eines Verlusts der Substrateffizienz zu überwachen, wenn die Anwendung solcher Arzneimittel nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

- Zu den CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite gehören u.a.: Alfentanil, Ciclosporin, Everolimus, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus.
- Zu den CYP2B6-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methadon.
- Zu den CYP2C8-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Paclitaxel, Pioglitazon, Repaglinid.
- Zu den CYP2C9-Substraten mit geringer therapeutischer Breite gehören u.a.: Phenytoin, Warfarin.
- Zu den CYP2C19-Substraten gehört u.a.: Omeprazol.

Itraconazol oder Ketoconazol dürfen wegen des zu erwartenden Verlustes der antimykotischen Wirksamkeit nicht gleichzeitig mit Tibsovo angewendet werden.

Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, weshalb die gleichzeitige Anwendung einer Barriere-Methode zur Empfängnisverhütung für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis empfohlen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGTs)

Ivosidenib hat das Potenzial UGTs zu induzieren und kann daher die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme (z. B. Lamotrigin, Raltegravir) verringern. Geeignete Alternativen, die keine UGT-Substrate sind, sollen während der Behandlung mit Tibsovo in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind hinsichtlich des Verlusts der Wirksamkeit von UGT-Substraten zu überwachen, wenn die Anwendung solcher Arzneimittel nicht vermieden werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo einen Schwangerschaftstest durchführen und eine Schwangerschaft während der Therapie vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ivosidenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivosidenib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es wurden keine Studien an Tieren durchgeführt, um die Ausscheidung von Ivosidenib und seiner

Metaboliten in die Milch zu bewerten. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit Tibsovo und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ivosidenib auf die Fertilität vor. Es wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt, um den Einfluss von Ivosidenib zu beurteilen. Unerwünschte Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane wurden in einer 28-tägigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Wirkungen ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ivosidenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung und Schwindelgefühl wurden bei einigen Patienten unter Ivosidenib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

Weitere ausführliche Informationen sind der Fach- und Gebrauchsinformation von Ivosidenib (Tibsovo®) in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Ivosidenib (Tibsovo®) unterliegt der Verschreibungspflicht und sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben (Europäische Kommission 2024).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt (Europäische Kommission 2024).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Risk-Management-Plan zu Ivosidenib (Tibsovo[®]) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Tibsovo[®] identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Diese sind im Risikomanagementplan Version 3.0 veröffentlicht.

Tabelle 3-19 gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie QT-Verlängerung
Wichtige potenzielle Risiken	Toxizität für Embryo und Fötus
Wichtige fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

In Tabelle 3-20 werden die laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten dargestellt.

Tabelle 3-20: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Berücksichtigte Sicherheitsbedenken	Meilenstein	Fälligkeitsdatum
Kategorie 1: Vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingung für die Zulassung sind				
Keine				
Kategorie 2: Obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Keine				
Kategorie 3: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Studie S095031-218 zur Organbeeinträchtigung (als Ersatz für die Teilstudie zur Organbeeinträchtigung von AG120-C-001) zur Bewertung der Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) und Verträglichkeit von Ivosidenib bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung malignen Erkrankungen mit einer IDH1-Mutation Status: geplant	Bewertung der PK, Sicherheit und Verträglichkeit von Ivosidenib bei Patienten mit malignen Erkrankungen mit einer IDH1-Mutation mit mäßiger Leberfunktionsstörung, schwerer Leberfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung.	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung 	Abschlussbericht verfügbar	Geplant für Q2 2031

Studienstatus	Zusammenfassung der Ziele	Berücksichtigte Sicherheitsbedenken	Meilenstein	Fälligkeitsdatum
<p>Patientenbefragungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p> <p>Querschnittsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der Patientenkarte zur Information über das Differenzierungssyndrom bei AML-Patienten, die mit TIBSOVO® (Ivosidenib) behandelt werden.</p> <p>Status: laufend</p>	<p>Bewertung der Wirksamkeit der Patientenkarte, um über das Risiko des Differenzierungssyndroms bei AML-Patienten zu informieren, die mit TIBSOVO® (Ivosidenib) behandelt werden. Dabei werden Prozessdimensionen berücksichtigt wie: Patientenbewusstsein, Erhalt des Materials, Lesen, Nutzen der Patientenkarte, selbstberichtetes Verhalten und Wissen.</p>	<p>Differenzierungssyndrom in der AML-Indikation.</p>	<p>Abschlussbericht verfügbar</p>	<p>Geplant für Q2 2027</p>
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik</p>				

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
<p>Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie</p>	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.5, in denen Anweisungen zur Überwachung und zum Management des Differenzierungssyndroms und zur Behandlung und der zeitweisen Unterbrechung der Behandlung mit Ivosidenib gegeben werden.</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 und in der Packungsbeilage in Abschnitt 2, in denen gewarnt wird, dass das Differenzierungssyndrom unbehandelt lebensbedrohlich oder tödlich sein kann und Beschreibung der Symptome.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in der Packungsbeilage in Abschnitt 4, in dem Anweisung gegeben wird, dringend medizinische Hilfe aufzu-</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fragebogen zur Nachbeobachtung des Differenzierungssyndroms. <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Querschnittsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit der Patientenkarte für Ivosidenib bei AML-Patienten. Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q2 2027.

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>suchen, wenn der Patient Nebenwirkungen / Symptome feststellt, die mit einem Differenzierungssyndrom vereinbar sind.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Patientenkarte</p>	
QT-Verlängerung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in Abschnitt 4.3 und in der Packungsbeilage in Abschnitt 2, in denen die Kontraindikationen für Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine QTc-Verlängerung aufgeführt sind.</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2 und 4.4, in denen Hinweise zur regelmäßigen und bei Bedarf auch kontinuierlichen EKG-Überwachung und zum Umgang mit QTc-Intervall-Verlängerungen gegeben werden, die sich auch in Abschnitt 2 der Packungsbeilage wiederfinden</p> <p>Kennzeichnung in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.5, in denen Hinweise zur Überwachung und Behandlung der gleichzeitigen Verabreichung von mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren (führen zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Ivosidenib) und Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, gegeben werden.</p> <p>In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird gewarnt, dass nach der Behandlung mit Ivosidenib eine Verlängerung des QTc-Intervalls berichtet wurde. Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz oder Elektrolytanomalien sollten während der Behandlung mit Ivosidenib engmaschig überwacht werden, mit regelmäßiger EKG- und Elektrolytkontrolle. Ivosidenib sollte bei Patienten mit Albumin-Werten unterhalb des Normalbereichs und bei untergewichtigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in den Abschnitten 2 und 4 der Packungsbeilage, in denen gewarnt</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>wird, dass Ivosidenib eine schwerwiegende Erkrankung verursachen kann, die als QTc-Intervall-Verlängerung bekannt ist und lebensbedrohlich sein kann. Es wird empfohlen, dringend einen Arzt aufzusuchen, wenn beim Patienten Nebenwirkungen /Symptome auftreten, die einer QTc-Intervall-Verlängerung entsprechen.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in welchem dem Patienten geraten wird, mit dem Arzt zu sprechen, wenn er Herzprobleme oder Probleme mit abnormalen Elektrolytwerten hat oder Medikamente einnimmt, die das Herz beeinflussen, sowie Ratschläge zur regelmäßigen EKG-Überwachung.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	
Wichtige potenzielle Risiken		
Toxizität für Embryo und Fötus	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in denen gewarnt wird, dass Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Therapie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen sollten und dass Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Ivosidenib und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden sollten.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in denen zur Vorsicht geraten wird, dass Ivosidenib die systemischen Konzentrationen hormoneller Verhütungsmittel verringern kann und daher die gleichzeitige Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.6 der Fachinformation, in dem darauf hingewiesen wird, dass die Anwendung von Ivosidenib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>Fragebogen zur Schwangerschaftsnachbeobachtung.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>wirksame Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen wird; 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, sollten sie über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in dem darauf hingewiesen wird, dass Ivosidenib während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird, da es das ungeborene Kind schädigen kann. Außerdem sollte die Patientin vor der Einnahme von Ivosidenib einen Arzt konsultieren, wenn sie schwanger ist, glaubt, dass sie schwanger sein könnte oder plant, ein Kind zu bekommen.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	
Wichtige fehlende Informationen		
<p>Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung</p>	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>In den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C) nicht nachgewiesen ist.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Kennzeichnung in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, in dem der Rat gegeben wird, vor der Einnahme von Ivosidenib mit dem Arzt zu sprechen, wenn der Patient ein Leberproblem hat.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie zur Organschädigung S095031-218 als Ersatz für die Teilstudie zur Organschädigung von AG120-C-001 • Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q2 2031

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>In den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation wird gewarnt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivosidenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nicht erwiesen ist, weshalb Ivosidenib mit Vorsicht angewendet werden sollte und diese Patientengruppe engmaschig überwacht werden sollte.</p> <p>Abschnitt 2 der Packungsbeilage enthält den Rat, vor der Einnahme von Ivosidenib mit dem Arzt zu sprechen, wenn der Patient ein Nierenproblem hat.</p> <p>Rechtlicher Status: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p>Die Behandlung muss von einem erfahrenen Onkologen eingeleitet werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinaus:</p> <p>keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie zur Organschädigung S095031-218 als Ersatz für die Teilstudie zur Organschädigung von AG120-C-001 • Termin für den Abschlussbericht: Geplant für Q2 2031
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); EKG: Elektrokardiogramm; m: Meter; ml: Milliliter</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 und Abschnitt 3.4.2 (Informationen zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen) wurden der Fachinformation von Ivosidenib (Tibsovo®) entnommen (Servier Deutschland GmbH 2023). Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Abschnitt 3.4.3) und die Angaben in Abschnitt 3.4.4 entstammen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Europäische Kommission 2024) bzw. dem Risikomanagementplan (EMA 2025).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Europäische Kommission. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Tibsovo. Stand: 12/2024* [online]. 2024 [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241212164768/anx_164768_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). *EU Risk Management Plan for TIBSOVO (Ivosidenib); RMP Version Number 3.0* [online]. 2025 [Zugriff: 26.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/tibsovo-epar-risk-management-plan_en.pdf.
3. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Untersuchung	„[...] Vor der Einnahme von Tibsovo muss bei den Patienten eine IDH1-R132-Mutation durch einen geeigneten diagnostischen Test nachgewiesen werden.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Dosierung und Art der Anwendung)	Ja
2	Behandlung	„[...] Die empfohlene Dosis beträgt 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/m ² 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	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		empfohlen, dass die Patienten mindestens sechs Zyklen lang behandelt werden. [...] Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung bzw. bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird, fortgesetzt werden.“ (S. 1, 4.2 Abschnitt Dosierung)	
3	Überwachung	„Vor Beginn der Behandlung muss ein Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden. Das Herzfrequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) soll vor Beginn der Behandlung weniger als 450 Millisekunden (ms) betragen [...]. Liegt die QTc-Intervall-Verlängerung zwischen 480 ms und 500 ms, soll die Behandlung mit Ivosidenib nur ausnahmsweise erfolgen und nur unter engmaschiger Überwachung stattfinden. [...]“ (S. 1/2, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
4	Überwachung	„[...] Vor Behandlungsbeginn sowie danach mindestens einmal wöchentlich während der ersten 3 Wochen der Therapie muss ein EKG erstellt werden. Anschließend muss dies monatlich erfolgen, sofern das QTc-Intervall bei ≤ 480 ms bleibt. [...] Sofern klinisch angezeigt, soll im Falle einer suggestiven Symptomatik ein EKG erstellt werden [...]“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
5	Überwachung	„[...] Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, sowie die gleichzeitige Einnahme von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann das Risiko einer QTc-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo nach Möglichkeit vermieden werden. [...]. Vor einer gleichzeitigen Anwendung soll ein EKG erstellt werden, eine wöchentliche Überwachung soll über mindestens 3 Wochen erfolgen [...]“ (S. 2, 4.2	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	
6	Überwachung	„[...] Das komplette Blutbild und die Blutchemie sollen vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo, mindestens einmal wöchentlich während des ersten Therapiemonats, einmal alle zwei Wochen während des zweiten Therapiemonats und, sofern klinisch angezeigt, bei jedem Arztbesuch während der gesamten Therapiedauer untersucht werden.“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Vorsichtsmaßnahmen vor Verabreichung und Überwachung)	Ja
7	Behandlung	„[...] Wenn die Anwendung von mo- deraten oder starken CYP3A4- Inhibitoren nicht vermieden werden kann, soll die empfohlene Dosis von Ivosidenib auf einmal täglich 250 mg (1 × 250 mg Tablette) reduziert werden. Wenn der moderate oder starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, soll die Dosis von Ivosidenib nach mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors auf 500 mg erhöht werden [...].“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Dosisanpassung bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten oder starken CYP3A4- Inhibitoren)	Ja
8	Behandlung	„Differenzierungssyndrom [...]“ Bei Verdacht auf ein Differenzierungs- syndrom sollten systemische Kortiko- steroidoide für mindestens 3 Tage verab- reicht und erst nach Abklingen der Symptome ausgeschlichen werden. Ein vorzeitiges Absetzen kann zu einem Wiederauftreten der Symptome führen. <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung einer hämodynami- schen Überwachung bis zum Abklingen der Symptome und für mindestens 3 Tage. • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo, wenn schwere Anzei- chen /Symptome länger als 48 Stunden nach Beginn der systemi- schen Kortikosteroid-Gabe anhal- ten. 	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<ul style="list-style-type: none"> • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib, wenn sich die Anzeichen / Symptome mildern oder sicher verringern und wenn sich der klinische Zustand verbessert.“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)	
9	Behandlung	„Leukozytose (Anzahl der weißen Blutkörperchen $> 25 \times 10^9/l$ oder ein absoluter Anstieg der Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen $> 15 \times 10^9/l$ gegenüber dem Ausgangswert [...]) <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung der Behandlung mit Hydroxycarbamid gemäß den Behandlungsstandards/Leitlinien und einer Leukapherese, sofern klinisch angezeigt. [...] • Nach Abklingen der Leukozytose Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 500 mg Ivosidenib.“ (S. 2, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)	Ja
10	Behandlung	„QTc-Intervall-Verlängerung > 480 bis 500 ms (Grad 2, [...]) <ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und Supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung. [...] • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis das QTc-Intervall wieder ≤ 480ms beträgt. [...] • EKG-Überwachung mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt, nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf ≤ 480 ms.“ (S. 3, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)	Ja
11	Behandlung	„QTc-Intervall-Verlängerung > 500 ms (Grad 3, [...])	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<ul style="list-style-type: none"> • Überwachen und supplementieren der Elektrolyte je nach klinischer Indikation. • Überprüfung und Anpassung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel mit bekannter QTc-Intervall-verlängernder Wirkung (siehe Abschnitt 4.5). • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo und Überwachen des EKGs alle 24 Stunden bis das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Im Falle einer QTc-Intervall-Verlängerung > 550 ms ist zusätzlich zur bereits vorgesehenen Unterbrechung der Ivosidenib-Einnahme eine kontinuierliche elektrokardiografische Überwachung des Patienten zu erwägen, bis der QTc-Wert wieder < 500 ms beträgt. • Wiederaufnahme der Behandlung mit einmal täglich 250 mg Ivosidenib, wenn das QTc-Intervall wieder innerhalb von 30 ms des Ausgangswertes oder ≤ 480 ms liegt. • Nach Rückkehr des QTc-Intervalls auf weniger als 30 ms vom Ausgangswert oder ≤ 480 ms, EKG-Kontrollen mindestens einmal wöchentlich für 3 Wochen und sofern klinisch angezeigt. <p>[...]“ (S. 3, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	
12	Behandlung	<p>„QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen/Symptomen einer lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmie (Grad 4, [...])“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stellen Sie die Behandlung endgültig ein.“ <p>(S. 3, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	Ja
13	Behandlung	<p>„Andere Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher“</p>	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechen der Therapie mit Tibsovo bis die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger oder auf den Ausgangswert zurückgeht. Anschließende Wiederaufnahme der Behandlung mit täglich 500 mg (Toxizität Grad 3) oder täglich 250 mg (Toxizität Grad 4). • Bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein zweites Mal) ist die Tibsovo-Dosis auf 250 mg täglich zu reduzieren, bis die Toxizität abklingt. Anschließende Erhöhung der Dosis auf täglich 500 mg. • Absetzen von Tibsovo bei Wiederauftreten einer Toxizität des Grades 3 (ein drittes Mal) oder bei einer Toxizität Grad 4.“ <p>(S. 3, 4.2 Abschnitt Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen)</p>	
14	Überwachung	„[...] Eine empfohlene Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden [...]. (S. 3, 4.2 Abschnitt Besondere Patientengruppen)	Ja
15	Überwachung	„[...] Eine empfohlene Dosis für Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) wurde nicht ermittelt. Tibsovo muss daher bei Patienten mit mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden [...]. (S. 3, 4.2 Abschnitt Besondere Patientengruppen)	Ja
16	Unterweisung	„Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, Grapefruit und Grapefruitsaft während der Behandlung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Ferner sollen sie darauf aufmerksam gemacht werden, das im Tablettenbehältnis enthaltene Silicagel-Trockenmittel nicht zu schlucken.“ (S. 4, 4.2 Abschnitt Art der Anwendung)	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
17	Unterweisung	„[...] Die Patienten sind über das Risiko einer QT-Verlängerung und die damit verbundenen Anzeichen und Symptome (Herzklopfen, Schwindel, Synkope oder sogar Herzstillstand) zu informieren und darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden müssen. [...]“ (S. 4, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	Ja
18	Behandlung	„[...] Die empfohlene Dosis von Ivosidenib soll auf einmal täglich 250 mg reduziert werden, wenn die Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann. [...]“ (S. 5, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	Ja
19	Behandlung	„Bei schwerem Erbrechen und/oder Durchfall muss eine Bewertung der Serumelektrolytanomalien, insbesondere der Hypokaliämie und des Magnesiums, durchgeführt werden.“ (S. 4, 4.4 Abschnitt QTc-Intervall-Verlängerung)	Ja
IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; m: Meter; mg: Milligramm; ml: Milliliter			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand Dezember 2023 (Servier Deutschland GmbH 2023).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2026/1. Quartal vom 18.12.2025 herangezogen (KBV 2026).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 04.02.2026]. URL: <https://www.kbv.de/praxis/abrechnung/ebm>.
2. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V

teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend, da Ivosidenib vor dem 01. Januar 2025 in Verkehr gebracht wurde.

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.