

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (TIBSOVO®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 4 A

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

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	23
4.2 Methodik	44
4.2.1 Fragestellung	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	47
4.2.3 Informationsbeschaffung	49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	50
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	51
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	53
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	54
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	57
4.2.5.3 Metaanalysen	69
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	80
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	81
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	82
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	110
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	111
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	112
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT	115

4.3.1.3.1.2	Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT	120
4.3.1.3.1.3	Tumoransprechen – RCT	124
4.3.1.3.1.4	Transfusionsfreiheit – RCT	131
4.3.1.3.1.5	Infektionen – RCT	137
4.3.1.3.1.6	Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 – RCT	145
4.3.1.3.1.7	Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – RCT	154
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – RCT	160
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT	168
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	219
4.3.1.3.2.1	Schwerwiegende Infektionen	236
4.3.1.3.2.2	Unerwünschte Ereignisse	238
4.3.2	Weitere Unterlagen	251
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	251
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	251
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	252
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	252
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	253
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	256
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	256
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	256
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	257
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	258
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	258
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	259
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	260
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	260
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	261
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	261
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	261
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	262
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	263
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	263
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	263
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	282
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	282
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	282
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	282
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	283

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	283
4.6	Referenzliste.....	284
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Recherche	291
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	294
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	296
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	297
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	310
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	337

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	24
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene.....	27
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels.....	59
Tabelle 4-5: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen	67
Tabelle 4-6: Datenschnitte der Studie AGILE	68
Tabelle 4-7: Subgruppenfaktoren für die AGILE-Studie (AG120-C-009).....	73
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-16: Behandlungsdauer der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-17: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-18: Verabreichte Folgetherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-19: Gegenüberstellung der Kriterien für eine Eignung für eine intensive Chemotherapie in der AGILE-Studie und verschiedenen Leitlinien	108
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	115
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben.....	120
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	124
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-31: Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Transfusionsfreiheit	131
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-34: Gründe für eine Transfusion während der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-35: Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Transfusionsfreiheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Transfusionsfreiheit bei Patienten, die mindestens 24 Wochen beobachtet wurden, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Infektionen	137
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Infektionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30.....	145
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30	147
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	148
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	154
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS.....	156
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-49: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.....	160
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.....	162
Tabelle 4-52: Ergebnisse für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-53: Operationalisierung von UE	168
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-57: Ergebnisse für schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-58: Ergebnisse für schwere UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-59: Ergebnisse für UE, die zum Tod führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-61: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	221
Tabelle 4-62: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen der Studie AGILE.....	224
Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für AGILE – Teil 1	225
Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für AGILE – Teil 2	230

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für schwerwiegende Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	253
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	253
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	254
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	254
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	255
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	257
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	258
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	258
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	259
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	261
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	262
Tabelle 4-80: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene.....	265
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	282
Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AGILE (AG120-C-009) .	311
Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AGILE (AG120-C-009).....	338

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für Ereignisfreies Überleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für jegliche Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für jegliche Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schmerzen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Verstopfung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Diarrhö zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	189
Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukozytose zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Gefäßerkrankungen – PT Hämatom zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Gefäßerkrankungen – PT Hämatom zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	237
Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert für die	

Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	249
Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Abbildung 93: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie AGILE (AG120-C-009) zum Datenschnitt 18.03.2021	336

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG-120	Ivosidenib
AHS	Alberta Health Services
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ASH	American Society of Hematology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCL-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-Cell Lymphoma 2 Protein)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body-Maß-Index
BMJ	Bundesministerium der Justiz
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CCI	Charlson-Comorbidity Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration

Abkürzung	Bedeutung
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DLT	Dosislimitierende Toxizität
DOCR	Dauer der kompletten Remission
DOCRh	Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten
DOCRi	Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten)
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronische Case Report Form
EF	Ejektionsfraktion
EFS	Ereignisfreies Überleben
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EOT	Ende der Behandlung
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der

Abkürzung	Bedeutung
	Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
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
HBV	Hepatitis B
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index
HCV	Hepatitis C
HG	Hydroxyglutarat
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMA	Hypomethylierende Substanz
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
IB	Prüferinformation (Investigator's brochure)
IC	Intensive Chemotherapie
ICF	Einwilligungserklärung (Informed consent form)
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention to treat
IWG	International Working Group
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
MC	Mutations-Clearance
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mIDH1	Mutierte Isocitrat-Dehydrogenase-1
min	Minute
ml	Milliliter
MLFS	Morphologisch leukämiefreier Zustand
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-effect Model with Repeated Measurements)
MPD	Myeloproliferative Krankheit
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht durchgeführt
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht schätzbar
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrates

Abkürzung	Bedeutung
OS	Gesamtüberleben
PCR	Polymerase-Kettenreaktionstests (Polymerase chain reaction)
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PR	Partielle Remission
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA
QTcF	QT Intervall nach Friderica
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTCR	Zeit bis zur kompletten Remission
TTCRh	Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Regeneration
TTCRi	Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten)
TTR	Zeit bis zum ersten Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze der Norm

Abkürzung	Bedeutung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
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
WBC	Leukozytenzahl
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter

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.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis 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 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber dem Komparator der Zulassungsstudie Azacitidin. Die patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) werden auf Basis der zulassungsbegründenden Phase-3-Studie AGILE abgeleitet. Mit der AGILE-Studie liegt eine randomisierte und kontrollierte Studie von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (Ivosidenib + Azacitidin) im Vergleich zu Azacitidin Monotherapie (Placebo + Azacitidin) vor.

Ivosidenib ist als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Es erfüllt die nötigen Bedingungen der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) für die Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Europäische Kommission 2023). Das hatte zur Folge, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V in der ersten Nutzenbewertung vom 15.07.2023 nicht erforderlich war. Servier Deutschland GmbH legte dennoch Nachweise für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ivosidenib vor. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgte am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien. Der Zusatznutzen von Ivosidenib im beschriebenen Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit dem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen bewertet (Beschluss: 18.01.2024). Nach Überschreiten der Umsatzschwelle wird nun ein formales Volldossier gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V vorgelegt.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier sollten alle verfügbaren RCT im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Als Datenquellen für die Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel dienten firmeninterne Datenbanken von Servier Deutschland GmbH sowie systematische Recherchen in den in der Dossievorlage geforderten Literaturdatenbanken und Studienregistern. Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Studienregister Clinicaltrials.gov, Clinical Trials Information System (CTIS), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) durchsucht. Zudem wurde auf der Internetseite des G-BA nach relevanten Studien gesucht.

Als relevant in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3 Studie AGILE (AG120-C-009).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation von potenziell relevanten Studien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
E1 ^a Patienten- population	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Vorbehandelte Patienten, Kinder und Jugendliche
E2 Intervention	Ivosidenib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 500 mg oral In Kombination mit Azacitidin in der zugelassenen Dosierung Die empfohlene Anfangsdosis für den ersten Behandlungszyklus beträgt für alle Patienten, unabhängig von den hämatologischen Ausgangswerten, 75 mg/m ² Körperoberfläche, subkutan oder intravenös injiziert, täglich über 7 Tage (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]), gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen (oder 19 Tagen) (28-tägiger Behandlungszyklus) Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens 6 Behandlungszyklen erhalten. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt Die Fachinformation empfiehlt die Verschiebung von Behandlungszyklen bzw. eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Verträglichkeit	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets, Monotherapie

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
E3 Vergleichs- therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Azacitidin oder • Decitabin oder • Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder • Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder • Venetoclax in Kombination mit Decitabin 	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Studien- endpunkte	<p>Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studien- design	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/ oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikations- typ	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	<p>Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen</p> <p>Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen</p> <p>Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse</p>
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
<p>a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2025). AML: Akute myeloische Leukämie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; mg: Milligramm; RCT: Randomized Controlled Trial</p>		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeschlossener Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von

Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung für die eingeschlossenen Studien insgesamt und jeden Endpunkt anhand der genannten Aspekte bewertet und den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Nutzenbewertung. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit (siehe Anhang 4-F).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Um den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen abzuleiten, wird die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3 Studie AGILE (AG120-C-009) herangezogen. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin basierend auf der Studie AGILE auf Endpunktebene zusammengefasst und die sich ergebenden Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Azacitidin gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) erläutert. Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens befinden sich in Tabelle 4-2.

Auf die Darstellung der Subpopulation „adaptierte AML-Subpopulation“ aus dem ersten Bewertungsverfahren (Beschlussfassung 18.01.2024) wird im vorliegenden Nutzendossier verzichtet. Die damals aufgrund des Beratungsgesprächs vom 13.04.2022 (Verfahrensnummer 2022-B-019) definierte adaptierte AML-Subpopulation umfasst einen Anteil von mehr als 80 % der gesamten Studienpopulation. Zusätzlich waren die Ergebnisse für die adaptierte AML-Subpopulation konsistent zur Gesamtpopulation. Der G-BA folgte in der ersten Bewertung der Argumentation von Servier Deutschland GmbH, sodass aufgrund von Alter und Komorbidität der Patienten die Gesamtpopulation der AGILE Studie zur Nutzenbewertung herangezogen wurde. Aufgrund dieser Entscheidung werden die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation lediglich zur Vollständigkeit im Anhang 4-I, Anhang 4-J und Anhang 4-K dargestellt.

Für die Studie AGILE stehen Ergebnisse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 und zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zur Verfügung. Wie in Tabelle 4-6 dargestellt ist, wurden zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 alle Endpunkte erhoben. Danach erfolgte nur noch die Erhebung der Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Transfusionsfreiheit und der Verträglichkeit. Zur Vermeidung einer Belastung der Patienten mit sich wiederholenden invasiven Untersuchungen, welche nicht dem Behandlungsalltag einer AML-Therapie entsprechen, wurde das Ansprechen nicht mehr erhoben. Die nachfolgende

Erläuterung der Ergebnisse auf Endpunktebene beschränkt sich auf die jeweils letzte verfügbare Erhebung. Die Ergebnisse zwischen den beiden Datenschnitten sind durchgehend konsistent, was die Robustheit der beobachteten Effekte unterstreicht.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene

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

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Tumoransprechen: CR + CRi inkl. CRp	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 54,2 % vs. 16,2 % RR: 3,19 [1,83; 5,55] p< 0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Tumoransprechen: Dau- er des Ansprechens	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: 0,30 [0,10; 0,89] p= 0,0216	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,9 Monate vs. NE HR: 2,68 [1,28; 5,58] p= 0,0063 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 3,7 Monate vs. NE HR: 2,26 [1,24; 4,14] p= 0,0066	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Jegliche Infektionen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,7 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,67 [0,45; 0,99] p= 0,0409 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,8 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,68 [0,46; 0,99] p= 0,0446	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende Infektionen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,5 Monate HR: 0,56 [0,34; 0,93] p= 0,0243 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,7 Monate vs. 2,7 Monate HR: 0,54 [0,33; 0,87] p= 0,0113	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Schwere Infektionen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 6,0 Monate vs. 2,4 Monate HR: 0,70 [0,44; 1,10] p=0,1232 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,1 Monate vs. 2,3 Monate HR: 0,69 [0,45; 1,08] p=0,1030	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Fatigue	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,81 [0,51; 1,26] p=0,3428	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,5 Monate vs. 1,5 Monate HR: 1,04 [0,64; 1,70] p=0,8747	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schmerzen	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,3 Monate vs. 1,9 Monate HR: 0,91 [0,56; 1,47] p=0,6893	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 21,5 Monate vs. 2,2 Monate HR: 0,91 [0,54; 1,54] p=0,7218	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,5 Monate vs. 4,0 Monate HR: 1,37 [0,85; 2,22] p=0,1989	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,9 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,75 [0,46; 1,22] p=0,2391	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Verstopfung	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 7,0 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,53 [0,31; 0,89] p=0,0162	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 20,4 Monate vs. 6,2 Monate HR: 0,69 [0,38; 1,25] p=0,2195	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: NE vs. 1,7 Monate HR: 0,60 [0,35; 1,02] p=0,0587	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,4 Monate HR: 1,13 [0,72; 1,77] p=0,5967	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,4 Monate HR: 1,05 [0,67; 1,63] p=0,8429	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021 Mediane Zeit bis zur Verschlechterung:	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	1,4 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,84 [0,53; 1,34] p=0,4680	
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 9,9 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,58 [0,35; 0,96] p= 0,0327	Lebensqualität Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 1,11 [0,71; 1,73] p=0,6519	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,3 Monate vs. 1,5 Monate HR: 1,11 [0,69; 1,78] p=0,6587	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (UE) [entspricht: UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,97 [0,65; 1,45] p=0,8968 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,92 [0,62; 1,37] p=0,6786	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) [entspricht: SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,74 [0,50; 1,11] p=0,1481 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,72 [0,48; 1,06] p=0,0954	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) [entspricht: schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,84 [0,58; 1,21] p=0,3371 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,81 [0,56; 1,17] p=0,2562	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führen [entspricht: UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 20,7 Monate vs. NE HR: 0,93 [0,49; 1,76] p=0,8228 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	NE vs. NE HR: 0,90 [0,48; 1,67] p=0,7311	
Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,33 [0,15; 0,75] p= 0,0056 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,32 [0,15; 0,68] p= 0,0020	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
<p>* Die Werte des medianen ereignisfreien Überlebens (EFS) von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bis Woche 24 keine vollständige Remission erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich. Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode („klassische Darstellung EFS“): siehe unten Zusammenfassung Ereignisfreies Überleben.</p> <p>Schwerwiegende bzw. schwere UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auf die Darstellung aller UE nach SOC und PT wird verzichtet.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: nicht schätzbar; ORR: Objektive Ansprechrate; PT: bevorzugter Begriff (Preferred term); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Gesamtüberleben

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des Datenschnitts zur Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 herangezogen. In der Studie zeigt sich für Ivosidenib + Azacitidin eine Verlängerung des medianen Überlebens um 21,4 Monate (von 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten bei Placebo + Azacitidin). Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos zu sterben um 58 % (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,27; 0,65], p-Wert: <0,0001). Darüber hinaus zeigte sich eine frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven und eine Stabilisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei über 35 % nach 4 Jahren Beobachtung. Dies unterstreicht den erheblichen und nachhaltigen Überlebensvorteil und indiziert eine langanhaltende

Stabilisierung der Erkrankung unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm. Die Ergebnisse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 sind konsistent.

In Anbetracht der äußerst aggressiven Biologie der Erkrankung und der äußerst schlechten Prognose der Patienten in dieser Indikation, ergibt die gezeigte signifikante, klinisch relevante und nachhaltige Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 21,4 Monate auf insgesamt 29,3 Monate durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, sehr große und patientenrelevante Verbesserung des Gesamtüberlebens von erheblichem Ausmaß. Das Ausmaß dieses Vorteils wird auch vor dem Hintergrund der bekannten schlechten Prognose im Anwendungsgebiet als eine erhebliche Verbesserung im Gesamtüberleben bewertet.

Ereignisfreies Überleben

Das Versagen der Behandlung oder ein Rückfall nach Remission hat in den allermeisten Fällen eine Verschlechterung der Prognose und somit eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Für Patienten ist das Versagen der Therapie oder ein Rückfall mit einer deutlich verschlechterten Prognose verbunden und ist somit ein patientenrelevantes Ereignis. Das ereignisfreie Überleben (EFS) wird als wichtiger Endpunkt für die Einschätzung des antileukämischen Potentials neuer Präzisions-Medikamente diskutiert, da es nicht durch den Behandlungseffekt nachfolgender Therapien beeinflusst wird (Montesinos et al. 2022). Die Wahl des EFS als primären Endpunkt erfolgte nach Abstimmung mit dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den primären Endpunkt ereignisfreies Überleben die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 67 % (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,69], p-Wert: 0,0023). Die Werte des medianen EFS von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bei Patienten, die bis Woche 24 keine komplette Remission (CR) erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich. In der im renommierten New England Journal of Medicine publizierten Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode war das mediane EFS in der Studie AGILE 22,9 Monate im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 4,1 Monate im Placebo + Azacitidin-Arm (Montesinos et al. 2022).

Die in Abbildung 4 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven für das ereignisfreie Überleben zeigen eine frühe und andauernde Separierung der Kurven, was auf einen deutlichen und anhaltenden Unterschied in der Ereigniswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hinweist. Der frühe Abfall der Kurven erklärt sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die FDA gefordert wurde.

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

Tumoransprechen

Das Ziel sowohl der kurativen als auch palliativen AML-Therapie ist das Erreichen einer CR und bei der Postremissionstherapie eine Erhaltung der CR. Die CR ist der wichtigste prognostische Faktor für die Verlängerung des Überlebens (Cheson et al. 2003). Das Erreichen einer CR kann zudem mit verbesserter Lebensqualität verbunden sein, da diese Patienten weniger Transfusionen erhalten und weniger Zeit in medizinischen Einrichtungen verbringen (Döhner et al. 2024). Ebenso ist das Erreichen einer CR mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes verbunden, da die krankheitsbezogenen Symptome sich verringern oder verschwinden. Aufgrund dieser Faktoren werden die Endpunkte CR, sowie auch komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi), komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh), objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens für die Patienten als relevant eingestuft.

Komplette Remission (CR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR mit einem Ansprechen von 47,2 % vs. 14,9 % und einer Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,03 [1,67; 5,50]; p-Wert: <0,0001).

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

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR+CRh die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR+CRh mit einem Ansprechen von 52,8 % vs. 17,6 % und einer knappen Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 2,86 [1,68; 4,89]; p-Wert: <0,0001).

Die Verbesserung der CR+CRh durch Ivosidenib + Azacitidin ergibt einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt ORR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt ORR mit einem Ansprechen von 62,5 % vs. 18,9 % und einer mehr als Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,15 [1,91; 5,19]; p-Wert: <0,0001).

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

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR+CRi inkl. CRp die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR+CRi inkl. CRp mit einem Ansprechen von 54,2 % vs. 16,2 % und einer mehr als Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,19 [1,83; 5,55], p-Wert: <0,0001).

Die Verbesserung der CR+CRi inkl. CRp durch Ivosidenib + Azacitidin ergibt gegenüber Placebo + Azacitidin einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt DOR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Dauer des Ansprechens wurde in der Studie AGILE für die Patienten, die eine CR, CRi (inkl. CRp), partielle Remission (PR) oder einen morphologisch leukämiefreien Zustand (MLFS) erreicht haben, betrachtet. Dies betraf in der Studie AGILE insgesamt 45 Patienten (62,5 %) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 14 Patienten (18,9 %) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 22,1 Monate (95 %-KI [13,0; NE]) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 9,2 Monate (95 %-KI [6,6; 14,1]) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen bestätigten Rückfall, ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 70 % (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0216) und eine signifikant längere Ansprechdauer.

Die Verbesserung der DOR durch Ivosidenib + Azacitidin ergibt gegenüber Placebo + Azacitidin einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß.

Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen

Transfusionen stellen die klinische Standardpraxis zur Vorbeugung oder Behandlung von Komplikationen im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen oder Therapien wie z. B. bei Anämien oder Blutungen dar (AWMF et al. 2020). Für Patienten können Transfusionen jedoch eine zusätzliche zeitliche, aber auch psychische Belastung sein. Transfusionen finden in der Regel im Klinikbereich statt, was häufig mit einer weiteren Anreise verbunden ist. Darüber hinaus sind die nötigen Voruntersuchungen (Diagnostik), Beschaffung des geeigneten Spenderblutes, die Prozedur der Transfusion selbst, als auch die anschließende Überwachung auf unerwünschte Reaktionen sehr zeitintensiv. Dies kann zu einer starken Einschränkung des alltäglichen Lebens führen. Zudem sind Transfusionen immer auch mit Risiken verbunden, wie z. B. einem Überschuss an Eisen, was eine Organschädigung zur Folge haben kann, Immunreaktionen, pulmonalen oder kardialen Risiken oder aber bei der AML besonders kritisch: Infektionen. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang von einer höheren Anzahl von Transfusionen und niedrigeren CR-Raten bei AML-Patienten beobachtet (Aerts et al. 2020; Pleyer et al. 2015).

Im Rahmen einer AML-Erkrankung und deren Behandlung können in unterschiedlichen Phasen Transfusionen erforderlich werden. Die Indikationsstellung für diese Intervention erfolgt patientenindividuell durch den behandelnden Arzt anhand von

- Laborparametern
- klinischer Symptomatik
- Alter sowie Vorerkrankung einzelner Patienten
- Zeit von „Normwerten“ bis zur entstandenen Anämie oder manifesten Blutungsneigung (davon abhängig die Kompensationsfähigkeit von Patienten).

Es gibt somit keinen einzelnen, klar definierten Wert, anhand dessen allein hier die Beurteilung zur Notwendigkeit einer Transfusion beurteilt werden kann (AWMF et al. 2020). In der Studiendokumentation erfolgte eine systematische Erfassung der Transfusionen.

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

Die ergänzende Analyse der Transfusionsfreiheit, bei der nur die Patienten einbezogen wurden, die mindestens 24 Wochen beobachtet wurden, zeigte ebenfalls konsistente Vorteile für Ivosidenib im Vergleich zum Kontroll-Arm. Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 hatten 45 von 73 Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm eine mindestens 24

Wochen lange Auswertungsperiode für eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen. 24,4 % der Patienten erreichten keine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen. Im Placebo + Azacitidin-Arm hatten 25 von 75 Teilnehmern eine mindestens 24-wöchige Auswertungsperiode, wobei 36 % der Patienten keine Transfusionsfreiheit erreichte.

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

Infektionen

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

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens jeglicher und schwerwiegender Infektionen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten, die ihrerseits auf eine durch die AML verursachte Depletion der gesunden Hämatopoese zurückzuführen sein kann. Die geringere Rate an febriler Neutropenie und Infektionen bei Patienten mit Ivosidenib + Azacitidin könnte auf den geringeren Anteil von Patienten in dieser Gruppe zurückzuführen sein, die einen Rückfall erlitten oder eine refraktäre AML entwickelten, sowie auf eine beschleunigte anfängliche Erholung der Neutrophilenzahl (wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Differenzierung unter Ivosidenib) (Montesinos et al. 2025). Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen und somit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung. Ein weiterer Vorteil der Kombination Ivosidenib + Azacitidin ist die deutlich geringere Myelosuppression (G-BA 2024c).

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

Patientenberichtete Endpunkte

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität wurde der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein

patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus (Aaronson et al. 1993).

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

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2025). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität, des Gesundheitszustands und der Symptomatik der Patienten sind der EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS daher als patientenrelevante Endpunkte anzusehen. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei $\geq 70\%$. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Die vorliegende Erkrankung verläuft sehr aggressiv, wodurch der schnelle Abfall der Rücklaufquoten vor allem im Kontrollarm zu erklären ist. Durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin sind die Patienten länger in der Lage, die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätspunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt der gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zu bewerten.

Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war in der Studie AGILE für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust sowie Diarrhö) vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 10 Punkte gemessen mit dem

EORTC QLQ-C30 bei der Skala Verstopfung um 47 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,31; 0,89], p-Wert: 0,0162).

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde dargelegt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue zeigte sich im gemischten Modell für wiederholte Messungen- (MMRM-Analyse) eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen.

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

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

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

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

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) sowie für die Skala zum globalen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung für das Risiko einer Verschlechterung der Funktion um mindestens 10 Punkte gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 bei der Skala emotionale Funktion um 42 % (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,35; 0,96], p-Wert: 0,0327).

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde dargelegt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder

besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Für die Skala Globaler Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Kombinationstherapie mit Ivosidenib + Azacitidin kein Nachteil in einer der Skalen.

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

Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Das durch den Wirkmechanismus denkbare Auftreten eines Differenzierungssyndroms oder einer QT-Verlängerung war in der Studie AGILE nicht statistisch signifikant erhöht. Um den sicheren Einsatz von Ivosidenib zu gewähren, wurden in Abstimmung mit der EMA Vorsichtsmaßnahmen für Behandler in die Fachinformation aufgenommen sowie eine spezielle Patienteninformation als Packungsbeilage beigelegt (EMA 2023a; Servier Deutschland GmbH 2023d).

Zeit bis zum ersten UE / UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Subgruppen

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ivosidenib + Azacitidin führt gegenüber der zVT Azacitidin zu einer signifikanten und klinisch relevanten mehr als Verdreifachung der medianen Überlebenszeit auf 29,3 Monate im Vergleich zu 7,9 Monaten und damit zu einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten und patientenrelevanten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies gilt insbesondere für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind. Für diese stellt Ivosidenib + Azacitidin zurzeit die einzige für IDH1-Mutationen zielgerichtete Behandlungsoption dar. Keine der bisher verfügbaren Therapiealternativen zeigt eine mit Ivosidenib + Azacitidin vergleichbare Verbesserung der medianen Überlebenszeit, so dass die EMA entschied, den Orphan Status von Ivosidenib + Azacitidin bei der Zulassung beizubehalten (EMA 2023b). Dabei wurden u.a. folgende Aspekte berücksichtigt (EMA 2023b; Europäische Kommission 2023): Obwohl zufriedenstellende Therapien zugelassen sind, ist die Annahme eines potenziell signifikanten Vorteils von Ivosidenib weiterhin gerechtfertigt. Der Sponsor hat Daten zur verbesserten Wirksamkeit gegenüber den hypomethylierenden Substanzen (HMA) Azacitidin und Decitabin vorgelegt; die Ergebnisse indirekter Vergleiche gegenüber Venetoclax und Glasdegib zeigen bei mit Ivosidenib behandelten Patienten ein verlängertes Gesamtüberleben bei neudiagnostizierter AML. Die EMA bewertet dies als klinisch relevanten Vorteil.

Die Verbesserung des Überlebens wird auch durch eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des ereignisfreien Überlebens und des Tumoransprechens (CR, CR+CRh, ORR,

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

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

Bei einer AML-Erkrankung sind Infektionen von besonderem Interesse, da diese eine der Hauptkomplikationen und Todesursachen der Erkrankung darstellen (DGHO 2025). In der Studie AGILE wurde gezeigt, dass unter der Behandlung mit Ivosidenib signifikant weniger Infektionen aller Schweregrade sowie schwerwiegende Infektionen auftreten. Die Ergebnisse werden zusätzlich durch die Gabe von weniger Antibiotika während der Behandlungszeit im Ivosidenib + Azacitidin-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm, dem Auftreten weniger febriler Neutropenien und schnellere und effektivere Erholung der Hämatopoese gestützt.

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens jeglicher und schwerwiegender Infektionen sowie tödlicher UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten, die ihrerseits auf eine durch die AML verursachte Depletion der gesunden Hämatopoese zurückzuführen sein kann. Die geringere Rate an febriler Neutropenie und Infektionen bei Patienten mit Ivosidenib + Azacitidin könnte auf den geringeren Anteil von Patienten in dieser Gruppe zurückzuführen sein, die einen Rückfall erlitten oder eine refraktäre AML entwickelten, sowie auf eine beschleunigte anfängliche Erholung der Neutrophilenzahl (wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Differenzierung unter Ivosidenib) (Montesinos et al. 2025). Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen. Dies stellt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung dar.

Auch die patientenberichteten Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS)

unterstreichen die Bedeutung der Verbesserungen durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust sowie Diarrhö) mindestens vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm und mit einer Verbesserung um 47 % für Verstopfung statistisch signifikant, was eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung darstellt. In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde gezeigt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue und den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen. Darüber hinaus zeigte sich für den Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D VAS kein Nachteil für Ivosidenib. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktion gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 war für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion sowie soziale Funktion) mindestens vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm und mit einer Verbesserung um 42 % für emotionale Funktion statistisch signifikant, was einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung darstellt.

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

Den erheblichen Nutzenaspekten, u. a. einer Verdreifachung der medianen Überlebenszeit auf 29,3 Monate, stehen keine relevanten Schadensaspekte entgegen. Eine solche Verbesserung der Überlebenszeit wurde bisher in keiner randomisierten Studie der verfügbaren Therapiealternativen erreicht (G-BA 2024c). Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie des Behandlungsziels in der vorliegenden Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin in der vorliegenden Indikation ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für

eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber dem Komparator der Zulassungsstudie Azacitidin. Die patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) werden auf Basis der zulassungsbegründenden Phase-3-Studie AGILE abgeleitet. Mit der AGILE-Studie liegt eine randomisierte und kontrollierte Studie von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (Ivosidenib + Azacitidin) im Vergleich zu Azacitidin Monotherapie (Placebo + Azacitidin) vor.

Ivosidenib ist als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Es erfüllt die nötigen Bedingungen der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) für die Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Europäische Kommission 2023). Das hatte zur Folge, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V in der ersten Nutzenbewertung vom 15.07.2023 nicht erforderlich war. Servier Deutschland GmbH legte dennoch Nachweise für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ivosidenib vor. Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgte am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien. Der Zusatznutzen von Ivosidenib im beschriebenen Anwendungsgebiet wurde vom G-BA mit dem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen bewertet (Beschluss: 18.01.2024). Nach Überschreiten der Umsatzschwelle wird nun ein formales Volldossier gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V vorgelegt.

Patientenpopulation

Die für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind.

Auf die Darstellung der Subpopulation „adaptierte AML-Subpopulation“ aus dem ersten Bewertungsverfahren (Beschlussfassung 18.01.2024) wird im vorliegenden Nutzendossier verzichtet. Die damals definierte adaptierte AML-Subpopulation ist aufgrund des Beratungsgesprächs vom 13.04.2022 (Verfahrensnummer 2022-B-019) gebildet worden. Alle in die AGILE-Studie eingeschlossenen Personen wiesen bei einem Alter von über 75 Jahren mindestens eine zusätzliche Komorbidität auf. Daneben lagen bei allen Personen mit einem ECOG-PS von 2 weitere Komorbiditäten vor. Die Ergebnisse für die adaptierte Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren folgte der G-BA der Argumentation von Servier Deutschland GmbH, sodass aufgrund von Alter und Komorbidität der Patienten die Gesamtpopulation der AGILE Studie zur Nutzenbewertung herangezogen wurde. Da die adaptierte AML-Subpopulation zudem mehr als 80 % der gesamten Studienpopulation umfasst und der G-BA auf eine Darstellung der adaptierten Subpopulation in der Nutzenbewertung verzichtete, werden die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation lediglich zur Vollständigkeit im Anhang 4-I, Anhang 4-J und Anhang 4-K aufgeführt.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Ivosidenib + Azacitidin. Gemäß Fachinformation wird Ivosidenib mit einer Dosis von einmal täglich 500 mg (2 × 250 mg Tabletten) oral eingenommen (Servier Deutschland GmbH 2023d) und Azacitidin intravenös oder subkutan mit einer Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche, täglich über 7 Tage, gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus) mit Dosisanpassungen nach Bedarf (Bristol-Myers Squibb GmbH 2023; Servier Deutschland GmbH 2023d).

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zVT und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1 von Modul 3 wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in den nutzenbewertungsrelevanten Studien) definiert:

- Azacitidin
oder
- Decitabin
oder
- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin
oder
- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin
oder
- Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Die von Servier Deutschland GmbH vorgelegte Studie AGILE entspricht mit dem Vergleich gegenüber Azacitidin einer der in Abschnitt 3.1 von Modul 3 festbelegten Vergleichstherapien und wird zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen.

Endpunkte

Es müssen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

in den in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 AM-NutzenV besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine

Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (BMJ 2025).

Studientypen

RCT sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus einer RCT vorliegen, wird die Nutzenbewertung auf Basis dieser Studie durchgeführt, sodass die größtmögliche Ergebnissicherheit gewährleistet ist.

Studiendauer

Die Studiendauer unterliegt keiner Einschränkung, soll aber eine adäquate Auswertung des Gesamtüberlebens und der kompletten Remission erlauben.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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 wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign, Publikationstyp und die Studiendauer; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3.

Für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die in Tabelle 4-3 definierten Einschlusskriterien herangezogen.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutrifft bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorliegt (IQWiG 2025).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
E1 ^a Patienten- population	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Vorbehandelte Patienten, Kinder und Jugendliche
E2 Intervention	Ivosidenib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 500 mg oral In Kombination mit Azacitidin in der zugelassenen Dosierung Die empfohlene Anfangsdosis für den ersten Behandlungszyklus beträgt für alle Patienten, unabhängig von den hämatologischen Ausgangswerten, 75 mg/m ² Körperoberfläche, subkutan oder intravenös injiziert, täglich über 7 Tage (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]), gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen (oder 19 Tagen) (28-tägiger Behandlungszyklus) Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens 6 Behandlungszyklen erhalten. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt Die Fachinformation empfiehlt die Verschiebung von Behandlungszyklen bzw. eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Verträglichkeit	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets, Monotherapie

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium
E3 Vergleichs- therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Azacitidin oder • Decitabin oder • Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder • Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder • Venetoclax in Kombination mit Decitabin 	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Studien- endpunkte	<p>Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studien- design	RCT	Präklinische <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Studien, nicht randomisierte und/ oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikations- typ	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	<p>Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen</p> <p>Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen</p> <p>Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse</p>
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
<p>a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2025). AML: Akute myeloische Leukämie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; mg: Milligramm; RCT: Randomized Controlled Trial</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden.

Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Recherche soll RCT identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen geeignet sind. Gesucht wurde nach RCT, die einen direkten Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin jeweils in zugelassener Dosierung gegenüber der zVT beinhalten.

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Der Suchzeitraum und die Sprache wurden nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Der Prozess der Selektion ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Der Informationsstand der Recherche bezieht sich auf den 01.12.2025. Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (<http://ovidsp.ovid.com/>) durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um in der Suche alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivosidenib für die frühe Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- Clinical Trials Information System (CTIS)

Der Informationsstand bezieht sich auf den 01.12.2025. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wurde in der Studienergebnisdatenbank

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA)

nach Ergebnisberichten zu relevanten Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Selektion der zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die Registerrecherche soll RCT identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen geeignet sind. Gesucht wurde nach RCT, die einen direkten Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin in jeweils zugelassener Dosierung gegenüber der zVT beinhalten.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wurde auf der Internetseite des G-BA nach Dokumenten aus der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu bereits anderweitig identifizierten relevanten Studien gesucht. Es wurden die Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie G-BA Beschlüsse einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation nach anderweitig nicht verfügbaren Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen durchsucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2), Abfrage der Studienregister und Studienergebnisdatenbanken (Abschnitt 4.2.3.3) und Suche auf der Internetseite des G-BA (Abschnitt 4.2.3.4) identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (siehe Tabelle 4-3) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte Dokumente) wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien, begründet ausgeschlossen. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeschlossener Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung für die eingeschlossenen Studien insgesamt und jeden Endpunkt anhand der genannten Aspekte bewertet und den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Nutzenbewertung. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Ivosidenib im Anwendungsgebiet der AML bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig (G-BA 2024b). Der deutliche OS-Effekt trägt maßgeblich dazu bei, die Aussagesicherheit der Studie uneingeschränkt zu stützen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ beziehungsweise

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Charakteristika dargestellter Studien, der Interventionen und der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus werden für diese Studien in Anhang 4-E detaillierte Informationen zu Studienziel, Methodik und Studienresultaten gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements tabellarisch dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart abgebildet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Folgende Patientencharakteristika werden bei der Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der Studie AGILE (AG120-C-009) mit dem zu bewertenden Arzneimittel berücksichtigt:

- Alter
- Geographische Region
- Ethnische Zugehörigkeit
- Ethnizität
- Geschlecht
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)
- De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der elektronischen Case Report Form (eCRF)
- Art der sekundären AML
- Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn
- World Health Organization (WHO)-Klassifikation der AML
- Transfusion von Thrombozyten oder Erythrozyten innerhalb von 8 Wochen vor Beginn der Dosierung, bzw. Randomisierung, falls keine Behandlung stattgefunden hat
- Leukozytenzahl (WBC) zu Studienbeginn
- Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
- IDH1-Mutationstyp
- Leberinsuffizienz zu Baseline
- Niereninsuffizienz zu Baseline

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivosidenib erfolgt anhand der in Tabelle 4-4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels

Nutzendimensionen	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS)
Mortalität/Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben (EFS)
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> ○ Komplette Remission (CR) ○ CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) (CR+CRh) ○ Objektive Ansprechrates (ORR) ○ CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp]) (CR+CRi) ○ Dauer des Ansprechens (DOR) • Transfusionsfreiheit • Infektionen • Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30) • Gesundheitszustand: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse
<p>CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben</p>	

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben ist als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Das Gesamtüberleben beschreibt die Überlebensdauer der Patienten. Die Validität dieses Endpunkts ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die AM-NutzenV beschreibt die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJ 2025).

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das ereignisfreie Überleben (EFS) wird im vorliegenden Dossier als Zeit zwischen Randomisierung und Versagen der Behandlung, dem Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat, beschrieben. Als Behandlungsversagen wurde das Nichterreichen einer CR bis Woche 24 definiert. Bei Patienten, die bis Woche 24 keine

CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Bei Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreichten (Responder), war die EFS-Zeit, die Zeit von der Randomisierung bis zum Rückfall oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Validität dieses Endpunkts ist durch eindeutige und objektive Definitionen gegeben.

Die Komponente der Verlängerung des Überlebens ist als patientenrelevanten therapeutischer Effekt in der AM-NutzenV beschrieben (BMJ 2025). Auch das Therapieversagen, im Sinne eines Nichterreichens einer CR ist aufgrund der sich deutlich verschlechternden Prognose klar patientenrelevant, da sich die Morbidität nicht wie gewünscht verbessert. Daneben ist das Erreichen einer möglichst langen rezidivfreien Zeit für den Patienten von erheblicher Bedeutung, da er in dieser Zeit weniger von einer krankheitsbedingten Symptomatik betroffen ist. Damit misst das EFS eine Verbesserung der Morbidität und Mortalität und damit nach AM-NutzenV patientenrelevante Aspekte (BMJ 2025).

Tumoransprechen

Zur Bewertung des Tumoransprechens werden folgende Kriterien herangezogen:

- die komplette Remission (CR),
- CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) (CR+CRh),
- die objektive Ansprechrates (ORR),
- CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp]) (CR+CRi) und
- die Dauer des Ansprechens (DOR).

Die komplette Remission (CR) ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR erreichten. Wenn die primäre Analyse des EFS signifikant war, wurde ein nach dem Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test verwendet, um die CR-Rate zwischen den beiden Behandlungsarmen zu vergleichen. In der AGILE-Studie wurde die Klassifizierung von CR nach den anerkannten Empfehlungen der International Working Group (IWG) vorgenommen (Cheson et al. 2003). Eine CR gilt als erreicht, wenn der Blastenanteil im Knochenmark unter 5 % liegt und keine Auer-Stäbchen zu finden sind, wenn keine extramedulläre Erkrankung vorliegt, bei einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($1.000/\mu l$) und einer Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ($100.000/\mu l$) und wenn keine Erythrozytentransfusionen erforderlich sind. Die CR wird als Mindestkriterium für Phase 3 Studien vom European LeukemiaNet (ELN) empfohlen (Döhner et al. 2024) und ist somit als valider Endpunkt einzustufen.

CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) (CR+CRh) ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder CRh erreichten. CRh ist definiert als eine CR mit partieller Regeneration des peripheren Blutbildes ($< 5\%$ Knochenmarksblasten, $ANC > 0,5 \times 10^9/l$ [$500/\mu l$] und Thrombozyten $> 50 \times 10^9/l$ [$50.000/\mu l$]).

Da CRh nicht Teil der modifizierten IWG-Kriterien war, wurde es – sofern keine CR vorlag – vom Sponsor auf der Grundlage der folgenden Kriterien abgeleitet:

- Knochenmarksblasten $< 5\%$
- Engster ANC-Wert innerhalb von ± 8 Tagen $> 0,5 \times 10^9/l$, und
- Niedrigste Thrombozytenzahl innerhalb von ± 8 Tagen $> 50 \times 10^9/l$, und
- Negativ anzunehmen, wenn kein Auer-Stab gefunden wird, und
- Negativ anzunehmen, wenn keine extramedulläre Erkrankung gemeldet wird.

Der Endpunkt CRh ist in der AGILE Studie wie in den Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) definiert (DGHO 2025). Da der Endpunkt objektiven Kriterien unterliegt wird dieser als valide eingestuft.

Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als der Anteil der Patienten mit CR, einschließlich CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) oder partieller Remission (PR) und morphologisch leukämiefreiem Zustand (MLFS). Das beste Ansprechen wurde anhand der folgenden Hierarchie berechnet: 1) CR, 2) CRi (einschließlich CRp), 3) PR und 4) MLFS. Die ORR wurde ebenso nach den modifizierten IWG-Kriterien für AML und der ELN-Leitlinie gemessen.

CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp]) (CR+CRi) ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder CRi (einschließlich CRp) erreichen. Die CR+CRi Rate wurde analog zur CR-Rate ausgewertet. Die CRi wird wie die CR als Mindestkriterium für Phase 3 Studien vom ELN empfohlen (Döhner et al. 2024). Daher ist auch CRi als valide einzustufen.

CRi ist wie die CR definiert mit Ausnahme der Werte einer noch bestehenden Neutropenie ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$ [$1.000/\mu l$]) **oder** Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$ [$100.000/\mu l$]; ohne Thrombozytentransfusion für mindestens 1 Woche vor der Beurteilung der Krankheit).

Von einem morphologisch leukämiefreien Zustand (MLFS) spricht man, wenn die Knochenmarkblasten $< 5\%$ und keine Blasten mit Auer-Stäbchen nachweisbar sind, und wenn keine extramedulläre Erkrankung vorliegt. Eine hämatologische Regeneration ist nicht erforderlich (Neutrophile $< 500/\mu l$ **und** Thrombozyten $< 50.000/\mu l$).

Bei einer partiellen Remission (PR) liegen die hämatologischen Kriterien einer CR vor (Neutrophile $\geq 1000/\mu l$ **und** Thrombozyten $\geq 100.000/\mu l$), der prozentuale Anteil an Knochenmarksblasten liegt jedoch bei 5 – 25 % und eine Reduktion der Blasten im Knochenmark ist um mindestens 50% im Vergleich zum Ausgangswert nachweisbar.

Das Ziel sowohl der kurativen als auch palliativen AML-Therapie ist das Erreichen einer CR und bei der Postremissionstherapie eine Erhaltung der CR. Die CR ist der wichtigste prognostische Faktor für die Verlängerung des Überlebens (Cheson et al. 2003). Das Erreichen einer CR kann zudem mit verbesserter Lebensqualität verbunden sein, da diese Patienten weniger Transfusionen erhalten und weniger Zeit in medizinischen Einrichtungen verbringen (Döhner et al. 2024). Ebenso ist das Erreichen einer CR mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes verbunden, da die krankheitsbezogenen Symptome sich verringern oder verschwinden. Aufgrund dieser Faktoren werden die Endpunkte CR, sowie auch CRi, CRh und ORR für die Patienten als relevant eingestuft.

Dauer des Ansprechens (DOR) ist für Patienten, die eine CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreichten, als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zum bestätigten Rückfall, Fortschreiten der Krankheit oder Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert. $DOR \text{ (Monat)} = (\text{Datum des Ereignisses oder der Zensierung} - \text{erstes Datum des Ansprechens} + 1) / 30,4375^5$. Die DOR beruht auf klinischen Daten, welche standardisiert und objektiv ausgewertet werden. Eine Verlängerung der DOR, in der die Erkrankung nicht fortschreitet ist für die Patienten von Bedeutung, da in dieser Zeit nur geringe oder keine Krankheitssymptome auftreten.

Für die Mehrzahl der AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, hat die Therapie einen palliativen Anspruch und damit primär die Linderung der Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit zum Ziel (AWMF et al. 2020; DGHO 2025). Da das Anwendungsgebiet von Ivosidenib Patienten mit einer IDH1-Mutation umfasst, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind, ist für diese eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz.

Transfusionsfreiheit

Die Transfusionsfreiheit ist definiert als der Anteil der Patienten, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten und / oder Erythrozyten) benötigen. Dabei wird die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, der Progression der Erkrankung, dem Tod oder des Datenschnitts (je nachdem, was zuerst eintritt) betrachtet.

Die klinische Standardpraxis zur Vorbeugung oder Behandlung von Komplikationen im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen oder Therapien wie z. B. bei Anämien oder Blutungen ist die Transfusion (AWMF et al. 2020).

Im Rahmen einer AML-Erkrankung und deren Behandlung können in unterschiedlichen Phasen Transfusionen erforderlich werden. Die Indikationsstellung für diese Intervention erfolgt patientenindividuell durch den behandelnden Arzt anhand von

- Laborparametern

⁵ Bei Annahme eines Jahres mit 365,25 Tagen ergeben sich 30,4375 Tage pro Monat.

- klinischer Symptomatik
- Alter sowie Vorerkrankung einzelner Patienten
- Zeit von „Normwerten“ bis zur entstandenen Anämie oder manifesten Blutungsneigung (davon abhängig die Kompensationsfähigkeit von Patienten).

Es gibt somit keinen einzelnen, klar definierten Wert, anhand dessen allein hier die Beurteilung zur Notwendigkeit einer Transfusion beurteilt werden kann (AWMF et al. 2020). In der Studiendokumentation erfolgte eine systematische Erfassung der Transfusionen.

Für Patienten ist eine Transfusion eine zeitliche, aber auch psychische Belastung. Eine Transfusion findet in der Regel in der Klinik statt und kann mit Anreise, Bluttests, Beschaffung des geeigneten Blutes, der Transfusion selbst und mit der anschließenden Überwachung auf unerwünschte Reaktionen sehr zeitintensiv sein und sich negativ auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität auswirken. Zudem sind Transfusionen immer mit Risiken verbunden, wie z. B. einem Überschuss an Eisen, was eine Organschädigung zur Folge haben kann, Immunreaktionen, pulmonalen oder kardialen Risiken oder Infektionen. Zudem wurde ein Zusammenhang von einer höheren Anzahl von Transfusionen und niedrigeren CR-Raten bei AML Patienten beobachtet (Aerts et al. 2020; Pleyer et al. 2015).

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ≥ 24 Wochen wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung von Venetoclax in der Indikation AML bei der Bewertung als patientenrelevant bewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA 2021).

Infektionen

Im Studienbericht der AGILE Studie werden Infektionen als klinische Parameter mit Relevanz für den patientenrelevanten Nutzen beschrieben. Infektionen stellen eine der Hauptkomplikationen einer AML-Erkrankung dar und haben häufig einen potenziell lebensbedrohlichen Verlauf. Ein reduziertes Risiko von Infektionen führt daher zu weniger lebensbedrohlichen Komplikationen und somit auch zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung.

Neben klassischen Wirksamkeitsendpunkten wie EFS und ORR wurde die klinische Aktivität der Kombinationstherapie aus Ivosidenib und Azacitidin untersucht, zu der auch die Infektionsraten gehören. Diese werden im Studienbericht als Indikatoren des klinischen Nutzens bezeichnet und können damit formal in die Domäne der Wirksamkeit und nicht ausschließlich in die Kategorie der substanzspezifischen Sicherheitsendpunkte aufgenommen werden.

Diese Zuordnung verdeutlicht, dass Infektionen im Kontext der AML als Ergebnis der krankheitsbedingten Zytopenie und des klinischen Erkrankungsverlaufs interpretiert werden können. Sie sind daher auch als krankheitsassoziierte Morbiditätsereignisse zu verstehen, deren Auftreten eng mit der Stabilität der Hämatopoese und der Effektivität der Behandlung verknüpft sind. Dies entspricht auch der üblichen klinischen Bewertung in der AML-Therapie,

wo Infektionen zu den zentralen Morbiditätskomponenten gehören (DGHO 2025). Ihr Auftreten hängt eng mit der Stabilität und dem allgemeinen Verlauf der Erkrankung zusammen, insbesondere mit dem Status der Hämatopoese. Obwohl Infektionen im Rahmen der Studie formal im Sicherheitsdatensatz dokumentiert wurden, ist aufgrund ihrer klinischen und pathophysiologischen Entstehungsmechanismus ihre Rolle als patientenrelevanter Morbiditätsparameter gegeben, der eng mit der Krankheitskontrolle verknüpft ist.

Damit eignen sich Infektionen für eine Einordnung in den Bereich der patientenrelevanten Morbidität, unabhängig davon, dass sie technisch über den UE-Erfassungsweg dokumentiert wurden. Die Bewertung im Wirksamkeitskontext ist folgerichtig.

Infektionen werden im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignissen (UE) über die Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen entsprechend der Vorgaben der Modulvorlage ausgewertet. Der Endpunkt ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten des Ereignisses innerhalb des Zeitraums bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wird die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Infektion mittels Ereigniszeitanalysen verglichen.

Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit malignen Erkrankungen, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus (Aaronson et al. 1993).

Zur Bewertung der Krankheitssymptomatik werden die drei Symptomskalen und die fünf Einzelsymptome dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also ein höherer Wert eine Verschlechterung der Symptomatik.

Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik sind operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten der ersten Verschlechterung der entsprechenden Symptomskala bzw. dem entsprechenden Einzelsymptom.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2025). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik der Patienten ist der EORTC QLQ-C30 daher als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Der EORTC QLQ-C30 wurde in Untersuchungen validiert (Aaronson et al. 1993) und auch vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation AML anerkannt (G-BA 2021). Als Relevanzschwelle wird entsprechend der Vorgaben des G-BA eine Veränderung um 10 % der Skalenspannweite (entsprechend 10 Punkten) verwendet.

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

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

Der Gesundheitsstatus ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten der ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2025). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik der Patienten ist die EQ-5D VAS daher als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen; diese Ansicht wird auch vom IQWiG geteilt (IQWiG 2025). Damit ist der EQ-5D VAS geeignet, um zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

IQWiG und G-BA haben die VAS des EQ-5D in einer Reihe von Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Als Relevanzschwelle wird entsprechend der Modulvorlage und des aktuellen Methodenpapiers eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkten) verwendet (IQWiG 2025).

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

Zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), eine Skala zum Gesundheitsstatus und fünf Einzelsymptome, die häufig von Krebspatienten erfahren werden (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö) (Aaronson et al. 1993). Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten. Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die fünf Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einer höheren Lebensqualität entspricht. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also ein höherer Wert eine Verbesserung der Lebensqualität.

Die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten der ersten Verschlechterung der entsprechenden Funktionsskala bzw. der Skala zum globalen Gesundheitsstatus.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2025). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität der Patienten ist der EORTC QLQ-C30 daher als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Der EORTC QLQ-C30 wurde in Untersuchungen validiert (Aaronson et al. 1993) und auch vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungen in der AML anerkannt (G-BA 2021). Als Relevanzschwelle wird entsprechend der Vorgaben des G-BA eine Veränderung um 10 % der Skalenspannweite (entsprechend 10 Punkten) verwendet.

Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (UE) dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG 2025). UE werden im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:

- UE
- Schwerwiegende UE (SUE). Laut Studienbericht musste ein SUE mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:
 - Führte zum Tod
 - War unmittelbar lebensbedrohlich
 - Führte zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung um ≥ 24 Stunden
 - Führte zu anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit
 - War eine angeborene Anomalie und Geburtsdefekt
 - War ein wichtiges medizinisches Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich war, oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führte, jedoch basierend auf geeigneter medizinischer Einschätzung als SUE bewertet wurde, da es den Patienten gefährdete oder medizinische oder operative Eingriffe erforderlich machte, um die oben genannten Folgen zu verhindern.
- Schwere UE (UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Schweregrad ≥ 3)
- UE, die zum Therapieabbruch führen

Für die Kategorien UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, erfolgte zusätzlich eine Auswertung auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT) entsprechend der Vorgaben der Modulvorlage.

UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, werden zusätzlich ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sind in Tabelle 4-5 aufgeführt. Die Definition der UE, die mit einem Progress der Grunderkrankung zusammenhängen und deshalb in den Analysen nicht berücksichtigt werden sollten, wurden nach bestem medizinischem Wissen durchgeführt.

Tabelle 4-5: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen

Systemorganklasse	Bevorzugter Begriff (Preferred term)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Progression einer Erkrankung

Die Endpunkte zu UE sind operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten des entsprechenden Ereignisses innerhalb des Zeitraums bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wird bei der Betrachtung der UE die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Ereigniszeitanalysen verglichen.

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können Patienten sowohl physisch als auch psychisch belasten und zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Aus diesem Grund dient die Erfassung des Auftretens von UE der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG 2025) und sollte im Rahmen einer Studie generell durchgeführt werden (EMA 1998). Die Verringerung von UE ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität (BMJ 2025; IQWiG 2025) und wird sowohl vom IQWiG als auch in der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Hauptanalysen

Datenschnitte/Analysezeitpunkte

Tabelle 4-6: Datenschnitte der Studie AGILE

Studie	Datenschnitt	Grund Datenschnitt für	Darstellung im Dossier	Zum Datenschnitt dargestellte Endpunkte
AGILE	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	Finaler Datenschnitt des primären Endpunkts ereignisfreies Überleben	Ja, da finale Auswertungen zum Ansprechen ^a	OS, EFS, CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp, DOR, Transfusionsfreiheit, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS, Verträglichkeit
	Datenschnitt vom 01.10.2021	90 Tage Follow-up der Sicherheit und Verträglichkeitsendpunkte Anforderung der Zulassungsbehörden	Nein, da keine zusätzlichen relevanten Informationen	–
	Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	Anforderung der Zulassungsbehörden (EMA)	Ja, da aktuellster Datenschnitt	OS, Transfusionsfreiheit, Verträglichkeit

a: Im Studienprotokoll war vor der 8. Änderung vorgesehen, dass die invasiven Verfahren Knochenmarkaspirate und -biopsien an Tag 1 der Wochen 9, 17, 25, 33, 41, 53 und danach alle 24 Wochen durchgeführt wurden und damit deutlich häufiger als es im Rahmen einer Standardbehandlung der AML-Patienten Praxis ist. Vor Datenbankschluss und Entblindung der Studie wurde die Behandlung der Patienten insoweit geändert (siehe 8. Änderung des Protokolls, Protokollversion 9, vom 01. Juli 2021), als die Entnahme von Knochenmarkaspiraten als Teil der Studie gestrichen wurde, da diese invasiven Verfahren und die erforderlichen Klinikbesuche ab diesem Zeitpunkt nicht über die Standardbehandlung hinaus gerechtfertigt sind. Daher können nach dem primären Datenschnitt vom 18.03.2021 keine aktualisierten Ergebnisse zu den Endpunkten des Ansprechens (primärer Endpunkt EFS, CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp und DOR) vorgelegt werden.

CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; ORR: Objektive Ansprechrare; OS: Gesamtüberleben

Statistische Analysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die patientenrelevanten Endpunkte soweit möglich, mittels der im statistischen Analyseplan präspezifizierten Analysen ausgewertet. Sofern nötig wurden post hoc Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Analysen werden anhand der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet.

Die Auswertung der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte sowie des Endpunktes zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auf Basis der ITT-Population, die alle randomi-

sierten Patienten umfasst, durchgeführt. Die Auswertung der UE basiert auf der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, umfasst.

Ereigniszeitanalysen

Zur Auswertung von Ereigniszeitendpunkten wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung herangezogen. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurde das Hazard Ratio (HR) mit entsprechendem 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie der p-Wert berichtet. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis wurden ebenfalls angegeben. Darüber hinaus wurde die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert. Dazu ergänzend wurden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Zensierungsregeln wurden für jeden Endpunkt spezifisch angepasst.

Ereigniszeitanalysen wurden für die Endpunkte OS, EFS, Transfusionsfreiheit, Symptomskalen und Einzelsymptome des EORT-QLQ-C30, EQ-5D VAS, Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und UE, sowie die Bewertungsgröße DOR zum Endpunkt Tumoransprechen durchgeführt.

Binäre Analysen

Zur Auswertung von dichotomen Endpunkten wurde die CMH-Methode sowie ein stratifizierter CMH-Test verwendet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung herangezogen. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurden das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit entsprechendem 95 %-KI sowie der p-Wert berichtet. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis wurden ebenfalls angegeben.

Binäre Analysen wurden für die Bewertungsgrößen CR, CR+CRh, ORR und CR+CRi inklusive (inkl.) CRp zum Endpunkt Tumoransprechen sowie für den Endpunkt „keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)“ durchgeführt.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode

mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{7,8} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{10,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁸ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Dem Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin liegt die RCT AGILE, AG120-C-009, zugrunde. Dies gilt für alle Endpunkte. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden für die AGILE-Studie im Studienbericht umfangreiche Sensitivitätsanalysen durch Anwendung verschiedener statistischer Modelle (z. B. gemischte Modelle vs. Ereigniszeitanalysen), das Variieren methodischer Faktoren (z. B. stratifizierte vs. unstratifizierte Analyse) oder durch das Variieren des Beobachtungszeitraums dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Das IQWiG erläutert in den Allgemeinen Methoden (Version 8.0, 10.3.9), dass Subgruppenanalysen in der methodischen Literatur kritisch diskutiert werden, da sie mit Limitationen behaftet sind (IQWiG 2025). Dies trifft insbesondere im Fall von Subgruppen zu, die post hoc gebildet wurden. Erstens ist es methodisch fraglich, Schlüsse aus den Resultaten einzelner Subgruppen zu ziehen. Zweitens kann die post hoc-Bildung von Subgruppen mit äußerst kleinen Patientenzahlen zur Folge haben, dass die wahren Effekte innerhalb der Subgruppe aufgrund der hohen Varianz zwischen den Behandlungsgruppen verdeckt werden. Auch steigt mit der Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen die Wahrscheinlichkeit zufälliger

Ergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen deshalb ausschließlich dazu dargestellt, um die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den einzelnen Subgruppen zu beurteilen.

Um zu untersuchen, ob ein Subgruppenfaktor ein potenzieller Effektmodifikator ist, wird ein Interaktionstest durchgeführt, wann immer möglich auf Basis der individuellen Patientendaten. Im Falle eines p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$ wird ein potenzieller Zusammenhang zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlungsgruppe vermutet. Nur in diesem Fall werden die Effekte in den einzelnen Subgruppen betrachtet und diskutiert. Sollten bei binären Daten auch bereits in der Hauptanalyse weniger als 10 Ereignisse eingetreten sein, werden für den entsprechenden Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Auch wenn eine Subgruppe weniger als 10 Personen umfasst, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit werden im Rahmen des Dossiers Subgruppenanalysen durchgeführt. In der AGILE-Studie waren für den Endpunkt EFS die in Tabelle 4-7 dargestellten Subgruppenfaktoren präspezifiziert.

Tabelle 4-7: Subgruppenfaktoren für die AGILE-Studie (AG120-C-009)

Subgruppenfaktoren	Subgruppen	Präspezifiziert für
De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (Stratifikationsfaktor)	ja, nein	EFS
De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)	ja, nein	EFS
Geographische Region (Stratifikationsfaktor)	Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien, Japan / Rest der Welt ^a	EFS
Alter	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	EFS
ECOG-PS zu Studienbeginn	0 oder 1, ≥ 2	EFS
Geschlecht	männlich, weiblich	EFS
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch oder andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Inselaner und nicht berichtete ethnische Zugehörigkeit ein) ^b	EFS
Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	Niedriges Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko	EFS
WHO-Klassifikation der AML	AML mit genetischen Veränderungen, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, therapieassoziierte myeloide Neoplasien oder nicht anderweitig spezifizierte AML ^c	EFS
Leukozytenzahl zu Studienbeginn	$\leq 5 \times 10^9/l$, $> 5 \times 10^9/l$	EFS

Subgruppenfaktoren	Subgruppen	Präspezifiziert für
Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn	≤ 50 %, > 50 %	EFS
<p>a: Aufgrund der geringen Besetzungszahlen wurden die prädefinierten Kategorien Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada mit Westeuropa / Israel / Australien und Japan mit Rest der Welt zusammengefasst.</p> <p>b: Aufgrund der geringen Besetzungszahlen wurden die prädefinierten Kategorien schwarz oder afroamerikanisch und andere zusammengefasst.</p> <p>c: Aufgrund der geringen Besetzungszahlen wurden die prädefinierten Kategorien therapieassoziierte myeloide Neoplasien und nicht anderweitig spezifizizierte AML zusammengefasst.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; eCRF: Elektronische Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; IRT: Interactive Response Technology; l: Liter; WHO: World Health Organization</p>		

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹¹. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹² oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹³ sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹⁴.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁵ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen

¹¹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. *Journal of Statistical Software* 2023; 106(2):1-40.

Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁶.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{17, 18, 19}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

¹⁶ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁷ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁸ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁹ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs 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.

Da eine direkt vergleichende Studie vorliegt, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
AG120-C-009 (AGILE)	ja	ja ^a	laufend	Behandlung mit der Kombinationstherapie für mindestens 6 Zyklen, außer bei einem Rezidiv nach Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder eines morphologisch leukämiefreien Zustands, Krankheitsprogression vor Erreichen von CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS, inakzeptable Toxizität; bestätigte Schwangerschaft; Rücknahme der Einwilligung, Protokollverletzung; Tod oder Beendigung der Studie Datenschnitte: 18.03.2021 01.10.2021 30.06.2022	Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin
<p>a: Sponsor der Studie ist seit 01.04.2021 (nach dem primären Datenschnitt vom 18.03.2021) das Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). Zuvor wurde die Studie von Agios Pharmaceuticals gesponsert.</p> <p>CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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 sind auf dem Stand vom 01.12.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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 bibliografische Recherche am 01.12.2025 ergab insgesamt 79 Treffer. Nach Entfernung von 10 Duplikaten verblieben 69 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 67 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, die verbliebenen zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Es wurden zwei Publikation zu einer Studie als relevant eingeschlossen:

- AG-120-C-009 (AGILE) (Montesinos et al. 2022; Montesinos et al. 2025)

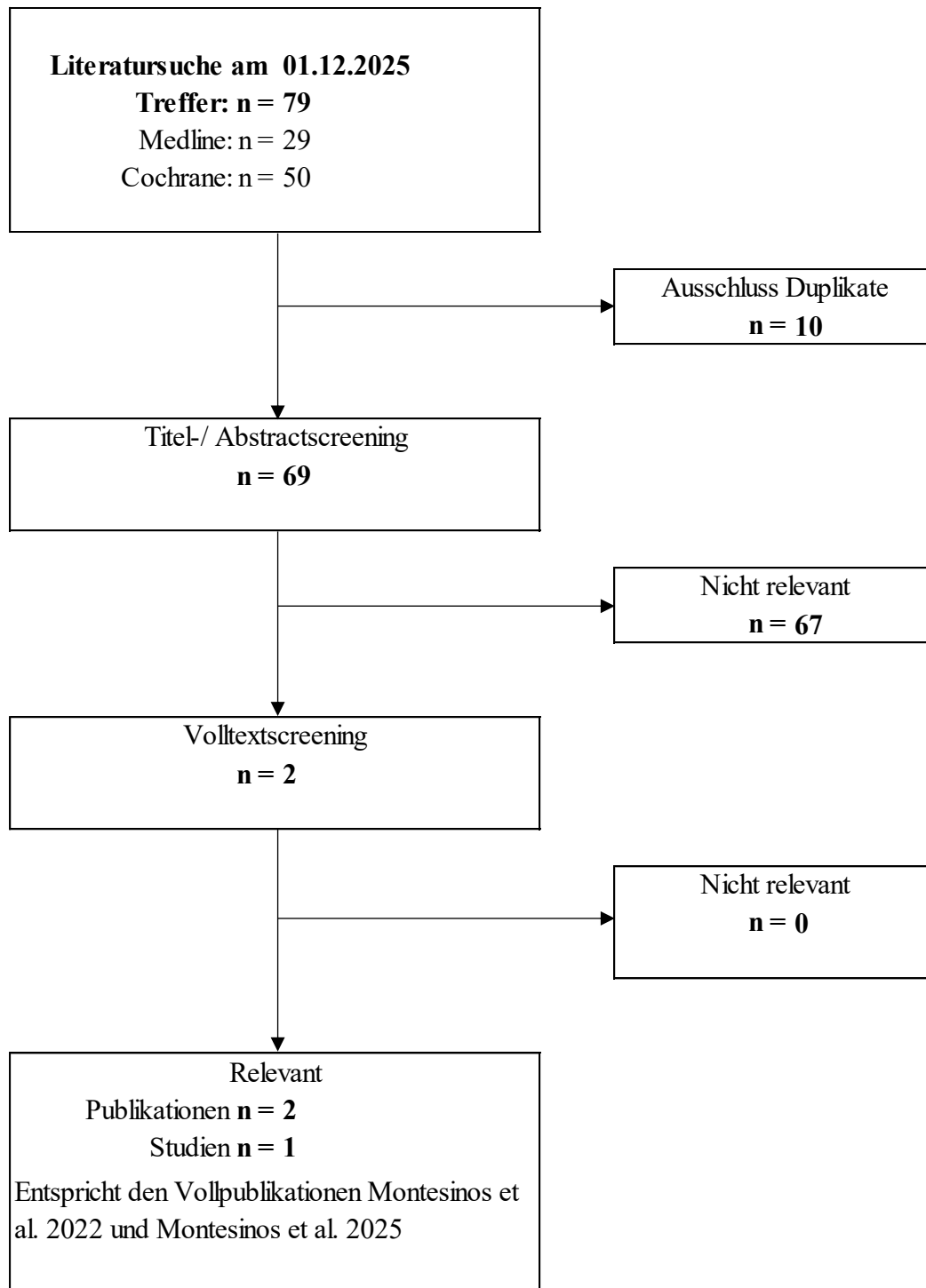


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht

über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
AG120-C-009 (AGILE)	Clinicaltrials.gov [NCT03173248] (ClinicalTrials.Gov 2025) Clinical Trials Information System [2024-514309-73-00] (CTIS 0000) EU-CTR [2016-004907-30] (EU Clinical Trials Register 0000)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU Clinical Trials Register				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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 sind auf dem Stand vom 01.12.2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie

in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
AG120-C-009 (AGILE)	Dossier, Modul 4 und Anhänge (Vorgangsnummer 2023-07-15-D-954) (Servier Deutschland GmbH 2023b, 2023a, 2023c) G-BA Nutzenbewertung (D-954) (G-BA 2023b) Amendment zur G-BA Nutzenbewertung (D-954) (G-BA 2023a) Beschlusstext (G-BA 2024a) Tragende Gründe zum Beschluss (G-BA 2024b)	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 sind auf dem Stand vom 02.12.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
AG120-C-009 (AGILE)	ja	ja ^e	nein	ja (I.R.I.S. 2021a)	ja (ClinicalTrials .Gov 2025; CTIS 0000; EU Clinical Trials Register 0000)	ja (G-BA 2023a, 2023b, 2024a, 2024b; Montesinos et al. 2022; Montesinos et al. 2025; Servier Deutschland GmbH 2023b, 2023a, 2023c)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.</p> <p>e: Sponsor der Studie ist seit 01.04.2021 (nach dem primären Datenschnitt vom 18.03.2021) das Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). Zuvor wurde die Studie von Agios Pharmaceuticals gesponsert.</p> <p>CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AGILE	RCT, doppelblind, parallel, Phase 3	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	<p>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021:</p> <p>Ivosidenib + Azacitidin (n=72)</p> <p>Placebo + Azacitidin (n=74)</p> <p>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022:</p> <p>Ivosidenib + Azacitidin (n=73)</p> <p>Placebo + Azacitidin (n=75)</p>	<p><u>Behandlung:</u> Ein Behandlungszyklus dauert 28 Tage mit täglicher Gabe der oralen Studienmedikation und der Gabe von Azacitidin an Tag 1 bis 7 (oder einem 5-2-2 Zyklus). Die Behandlung erfolgte bis zum Tod, Rezidiv, Progression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Protokollverletzung oder Studienende.</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> Nach Behandlungsende Beobachtung bezüglich Überleben alle acht Wochen bis zum Tod, Rücktritt des Patienten, Loss to Follow-up oder Entscheidung des Spon-</p>	<p>Internationale multizentrische Studie in 199 Studienzentren (davon 89 mit Patienteneinschluss)</p> <p>(Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Vereinigte Staaten von Amerika und Vereinigtes Königreich)</p> <p>Seit 3/2018</p>	<p>Primärer Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS), komplette Remission (CR), CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) [CR+CRh], objektive Ansprechrates (ORR), CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (CRi) [CR+CRi], Dauer der CR (DOCR), Dauer der CR und der CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten (DOCRh), Dauer des Ansprechens (DOR), Dauer der CR und der</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>sors, die Studie zu beenden. Nach Entblindung der Studie wurde die Überlebensnachbeobachtung fortgesetzt.</p> <p><u>Erster Datenschnitt:</u> 18.03.2021 (zur Entscheidung, die Rekrutierung in die Studie abubrechen)</p> <p><u>Zweiter Datenschnitt:</u> 01.10.2021 (Anforderung einer Zulassungsbehörde)</p> <p><u>Dritter Datenschnitt:</u> 30.06.2022 (Anforderung einer Zulassungsbehörde)</p>		<p>CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (DOCRi), Zeit bis zur CR (TTCR), Zeit bis zur CR und der CR mit partieller hämatologischer Regeneration (TTCRh), Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR), Zeit bis zur CR und der CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (TTCRi), Sicherheit und Verträglichkeit, Erforderlichkeit von Transfusionen (Thrombozyten und Erythrozyten), Symptomatik und Lebensqualität gemessen mit</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und 5-Level Euroqol Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L)

AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DOCR: Dauer der kompletten Remission; DOCRh: Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOCRi: Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten); DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomized Controlled Trial; TTCRi: Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten); TTCRh: Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; TTCR: Zeit bis zur kompletten Remission; TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
AG120-C-009 (AGILE)	<p><u>Ivosidenib</u> Einmal täglich 500 mg (2 × 250 mg) Ivosidenib oral, kontinuierlich an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus</p> <p>+</p> <p><u>Azacitidin</u> Einmal täglich 75 mg/m² Körperoberfläche Azacitidin subkutan oder intravenös an den Tagen 1 – 7 (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]) jedes 28-Tage Zyklus</p>	<p><u>Placebo</u> Einmal täglich (2 Tabletten) Placebo oral, kontinuierlich an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus</p> <p>+</p> <p><u>Azacitidin</u> Einmal täglich 75 mg/m² Körperoberfläche Azacitidin subkutan oder intravenös an den Tagen 1 – 7 (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]) jedes 28-Tage Zyklus</p>	<p>Patienten sollten für mindestens 6 Zyklen mit der Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin bzw. Placebo + Azacitidin behandelt werden, außer sie erleiden eine Remission nach Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS, Fortschreiten der Erkrankung vor Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS, nicht-akzeptable Toxizität, Schwangerschaft, freiwilliges Ausscheiden aus der Studie, Protokollverletzung, Tod oder Ende der Studie.</p> <p>Dosisänderungen von Ivosidenib oder Placebo von 500 mg zu 250 mg sind zur Behandlung von UE während der Studie zulässig. Wenn mehr als ein UE auftritt, das eine Dosisänderung erforderlich macht, kann die Dosis von Ivosidenib oder Placebo auf 250 mg reduziert werden, bis alle UE auf den Ausgangswert oder auf Grad 1 zurückgegangen sind. Patienten, deren Dosis von Ivosidenib oder Placebo aufgrund eines UE-Grad ≥ 3 reduziert wurde, können nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors wieder auf 500 mg erhöht werden. Dosisverzögerungen von bis zu 28 Tagen sind nach dem Ermessen des Prüfarztes in Absprache mit dem medizinischen Monitor aus Gründen wie der Behandlung von UE und aus anderen Umständen (z. B. geplante Verfahren) zulässig. Azacitidin und Ivosidenib/Placebo können gleichzeitig unterbrochen werden, oder jeder Wirkstoff allein, je nachdem, ob der Prüfarzt eine UE zuordnet. Wenn Azacitidin dauerhaft abgesetzt wird, kann die Behandlung mit Ivosidenib/Placebo nach dem Ermessen des Prüfarztes und mit Zustimmung des medizinischen Monitors fortgesetzt werden,</p>

Studie	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>vorausgesetzt, der Patient befindet sich in CR oder CRi (einschließlich CRp). Wenn ein Patient die Behandlung mit Ivosidenib/Placebo nicht innerhalb von 28 Tagen wieder aufnehmen kann, sollte die Studienbehandlung abgebrochen werden, wenn der Patient zuvor die Behandlung mit Azacitidin abgebrochen hat. Wenn Ivosidenib oder Placebo abgesetzt wird, schließt der Patient die EOT- und Nachbeobachtungsvisiten ab und tritt dann in die EFS-Nachbeobachtung ein (sofern der Patient nicht bereits ein EFS-Ereignis erlitten hat [z. B. Behandlungsversagen, Rückfall oder Tod]) und in die anschließende Überlebensnachbeobachtung.</p> <p>Wenn eine Dosis verzögert wird, werden die Visiten (in Zyklen/Tagen) bis zum nächsten geplanten Studienbesuch pausiert (z. B., wenn eine Dosis am C3D1 gehalten wird, wird der nächste geplante Besuch, bei dem die Dosierung wieder beginnt, zum C3D1); die Beurteilung des Krankheitsansprechens sollte unabhängig von Dosisverzögerungen fortgesetzt werden.</p>
<p>CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; EFS: Ereignisfreies Überleben; EOT: Ende der Behandlung; m: Meter; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
Alter: MW (SD)	74,5 (6,18)	75,2 (7,39)	74,4 (6,14)	75,3 (7,43)
Median	76,0	75,5	76,0	76,0
Altersgruppen: n (%)				
< 65	4 (5,6)	4 (5,4)	4 (5,5)	4 (5,3)
≥ 65	68 (94,4)	70 (94,6)	69 (94,5)	71 (94,7)
< 75	33 (45,8)	31 (41,9)	34 (46,6)	31 (41,3)
≥ 75	39 (54,2)	43 (58,1)	39 (53,4)	44 (58,7)
Geschlecht: n (%)				
Weiblich	30 (41,7)	36 (48,6)	31 (42,5)	37 (49,3)
Männlich	42 (58,3)	38 (51,4)	42 (57,5)	38 (50,7)
Geographische Region: n (%)				
USA / Kanada	2 (2,8)	3 (4,1)	2 (2,7)	3 (4,0)
Westeuropa / Israel / Australien	46 (63,9)	47 (63,5)	47 (64,4)	48 (64,0)
Japan	3 (4,2)	3 (4,1)	3 (4,1)	3 (4,0)
Rest der Welt	21 (29,2)	21 (28,4)	21 (28,8)	21 (28,0)
Ethnische Zugehörigkeit: n (%)				
Asiatisch	15 (20,8)	19 (25,7)	15 (20,5)	19 (25,3)
Weiß	12 (16,7)	12 (16,2)	12 (16,4)	12 (16,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	2 (2,7)	0	2 (2,7)
Andere	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,3)
Nicht berichtet	44 (61,1)	40 (54,1)	45 (61,6)	41 (54,7)
Größe (cm)				
n	71	74	72	75
MW (SD)	166,84 (10,103)	163,50 (9,422)	166,74 (10,064)	163,39 (9,410)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	167,00 (158,00; 176,00)	162,40 (156,00; 170,00)	166,50 (158,00; 176,00)	162,30 (156,00; 170,00)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
Minimum; Maximum	143,0; 188,0	145,00; 184,00	143,0; 188,0	145,0; 184,0
Gewicht zu Studienbeginn (kg)				
n	71	74	72	75
MW (SD)	73,22 (12,005)	69,20 (16,170)	72,87 (12,285)	69,08 (16,095)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	73,00 (65,00; 78,90)	65,35 (56,00; 81,40)	73,00 (65,00; 78,45)	64,50 (56,00; 81,40)
Minimum; Maximum	34,0; 105,0	38,0; 116,0	34,0; 105,0	38,0; 116,0
BMI (kg/m ²)				
n	71	74	72	75
MW (SD)	26,36 (4,418)	25,77 (5,034)	26,26 (4,478)	25,76 (5,000)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	25,39 (23,41; 28,99)	25,28 (22,44; 28,40)	25,33 (23,38; 28,69)	25,24 (22,44; 28,40)
Minimum; Maximum	16,6; 42,0	16,4; 41,1	16,6; 42,0	16,4; 41,1
BSA (m ²)				
n	71	73	72	74
MW (SD)	1,824 (0,1738)	1,745 (0,2210)	1,819 (0,1773)	1,743 (0,2202)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	1,830 (1,720; 1,940)	1,710 (1,580; 1,880)	1,830 (1,710; 1,935)	1,705 (1,580; 1,880)
Minimum; Maximum	1,17; 2,20	1,27; 2,36	1,17; 2,20	1,27; 2,36
Krankheitstyp: n (%)				
Art der AML, Prüfarzt				
De-novo	54 (75,0)	53 (71,6)	55 (75,3)	53 (70,7)
Sekundäre	18 (25,0)	21 (28,4)	18 (24,7)	22 (29,3)
Behandlungsbezogene AML	2 (2,8)	1 (1,4)	2 (2,7)	1 (1,3)
Vorhergehende MDS	10 (13,9)	12 (16,2)	10 (13,7)	13 (17,3)
Vorhergehende MPD	4 (5,6)	8 (10,8)	4 (5,5)	8 (10,7)
Andere	2 (2,8)	0	2 (2,7)	0
Art der AML, IWRS				
De-novo	56 (77,8)	55 (74,3)	57 (78,1)	55 (73,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
Sekundäre	16 (22,2)	19 (25,7)	16 (21,9)	20 (26,7)
ECOG-PS zu Studienbeginn: n (%)				
0	14 (19,4)	10 (13,5)	14 (19,2)	10 (13,3)
1	32 (44,4)	40 (54,1)	32 (43,8)	41 (54,7)
2	26 (36,1)	24 (32,4)	27 (37,0)	24 (32,0)
IDH1-Mutationstyp: n (%)				
R132C	45 (62,5)	51 (68,9)	46 (63,0)	52 (69,3)
R132G	6 (8,3)	4 (5,4)	6 (8,2)	4 (5,3)
R132H	14 (19,4)	12 (16,2)	14 (19,2)	12 (16,0)
R132L	3 (4,2)	0	3 (4,1)	0
R132S	2 (2,8)	6 (8,1)	2 (2,7)	6 (8,0)
Wildtyp ^a	1 (1,4)	0	1 (1,4)	0
Fehlend ^a	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,3)
Zytogenetisches Ergebnis basierend auf lokaler Testung, n (%)				
Normaler Karyotyp	32 (44,4)	31 (41,9)	32 (43,8)	32 (42,7)
Abnormaler Karyotyp	26 (36,1)	30 (40,5)	27 (37,0)	30 (40,0)
Fehlend	14 (19,4)	13 (17,6)	14 (19,2)	13 (17,3)
Zytogenetisches Risikostatus, Prüfarzt, n (%)				
Günstig	3 (4,2)	7 (9,5)	3 (4,1)	7 (9,3)
Intermediär	48 (66,7)	44 (59,5)	49 (67,1)	45 (60,0)
Ungünstig	16 (22,2)	20 (27,0)	16 (21,9)	20 (26,7)
Anderes	3 (4,2)	1 (1,4)	3 (4,1)	1 (1,3)
Fehlend	2 (2,8)	2 (2,7)	2 (2,7)	2 (2,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
Knochenmarkaspirat Blasten ^b				
n	71	72	72	73
MW (SD)	55,2 (23,30)	53,7 (23,37)	54,9 (23,26)	54,1 (23,41)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	54,0 (32,0; 75,0)	48,5 (33,5; 71,0)	53,5 (32,5; 75,0)	49,0 (34,0; 72,0)
Minimum; Maximum	20; 95	17; 100	20; 95	17; 100
Knochenmarksbiopsie Blasten				
n	7	13	7	13
MW (SD)	56,9 (22,97)	50,8 (24,14)	56,9 (22,97)	50,8 (24,14)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	60,0 (40,0; 80,0)	50,0 (30,0; 59,0)	60,0 (40,0; 80,0)	50,0 (30,0; 59,0)
Minimum; Maximum	25; 88	20; 90	25; 88	20; 90
Periphere Blutblasten				
n	57	59	58	60
MW (SD)	33,49 (31,344)	28,14 (30,970)	32,91 (31,378)	27,67 (30,921)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	23,0 (4,00; 61,40)	15,00 (0,50; 50,00)	22,25 (3,30; 61,40)	14,50 (0,25; 46,50)
Minimum; Maximum	0,0; 94,0	0,0; 98,0	0,0; 94,0	0,0; 98,0
WBC-Kategorie (10 ⁹ /l), n (%)				
< 15	65 (90,3)	60 (81,1)	66 (90,4)	61 (81,3)
15 – < 30	4 (5,6)	5 (6,8)	4 (5,5)	5 (6,7)
≥ 30	3 (4,2)	9 (12,2)	3 (4,1)	9 (12,0)
ANC-Kategorie (10 ⁹ /l), n (%)				
< 0,5	49 (68,1)	44 (59,5)	49 (67,1)	45 (60,0)
0,5 – < 1	8 (11,1)	10 (13,5)	9 (12,3)	10 (13,3)
≥ 1	13 (18,1)	17 (23,0)	13 (17,8)	17 (22,7)
Fehlend	2 (2,8)	3 (4,1)	2 (2,7)	3 (4,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
Hämoglobinkategorie (10 ⁹ /l), n (%)				
< 80	19 (26,4)	14 (18,9)	19 (26,0)	15 (20,0)
≥ 80	53 (73,6)	60 (81,1)	54 (74,0)	60 (80,0)
Thrombozytenzahlkategorie (10 ⁹ /l), n (%)				
< 50	42 (58,3)	27 (36,5)	42 (57,5)	27 (36,0)
50 – < 100	14 (19,4)	20 (27,0)	14 (19,2)	20 (26,7)
≥ 100	16 (22,2)	27 (36,5)	17 (23,3)	28 (37,3)
Laktatdehydrogenase (LDH) (Einheiten/l)				
n	72	73	73	74
MW (SD)	328,67 (214,486)	356,15 (239,976)	326,51 (213,789)	355,32 (238,433)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	264,50 (203,00; 405,50)	301,00 (188,00; 421,00)	264,00 (202,00; 395,00)	298,00 (188,00; 421,00)
Minimum; Maximum	116,0; 1320,0	65,0; 1397,0	116,0; 1320,0	65,0; 1397,0
Kreatinin-Clearance ° der Kategorie I (ml/Minute), n (%)				
15 – < 40	4 (5,6)	7 (9,5)	4 (5,5)	7 (9,3)
40 – < 60	18 (25,0)	20 (27,0)	18 (24,7)	21 (28,0)
60 – < 90	30 (41,7)	34 (45,9)	31 (42,5)	34 (45,3)
≥ 90	19 (26,4)	13 (17,6)	19 (26,0)	13 (17,3)
Fehlend	1 (1,4)	0	1 (1,4)	0
Extramedulläre Erkrankung, n (%)				
Ja	4 (5,6)	2 (2,7)	4 (5,5)	2 (2,7)
Nein	59 (81,9)	65 (87,8)	60 (82,2)	66 (88,0)
Nicht bekannt	5 (6,9)	6 (8,1)	5 (6,8)	6 (8,0)
Nicht bewertet	4 (5,6)	1 (1,4)	4 (5,5)	1 (1,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
<p>a: Die IDH1-Mutation wurde bei diesen Personen durch lokale Tests bestätigt.</p> <p>b: Für die Bestimmung von Knochenmarksblasten wird in erster Linie ein Knochenmarkaspirat verwendet. Steht kein Knochenmarkaspirat zur Verfügung, wird eine Knochenmarksbiopsie zur Beurteilung herangezogen.</p> <p>c: Kreatinin-Clearance (ml/min) = (140 – Alter) × Gewicht zu Studienbeginn (kg) × (0,85 bei Frauen) / (72 × Serumkreatinin zu Studienbeginn [mg/dl]).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BMI: Body-Maß-Index; BSA: Körperoberfläche (Body Surface Area; cm: Zentimeter; dl: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; l: Liter; m: Meter; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MPD: Myeloproliferative Krankheit; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WBC: Leukozytenzahl</p>				

Tabelle 4-16: Behandlungsdauer der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AG120-C-009 (AGILE)	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
Behandlungsdauer		
Datenschnitt 18.03.2021	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-13)	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-13)
Datenschnitt 30.06.2022	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-13)	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-13)
RCT: Randomized Controlled Trial		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AG120-C-009 (AGILE)	Geplante Beobachtungsdauer		Tatsächliche Beobachtungsdauer Median (Min–Max)	
	Datenschnitt 18.03.2021	Datenschnitt 30.06.2022	Datenschnitt 18.03.2021 Median (Min; Max)	Datenschnitt 30.06.2022 Median (Min; Max)
OS Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis zum Tod, bis zum Rücktritt des Patienten, bis zum Loss to Follow-up oder bis zum Ende der Studie durch den Sponsor.		8,64 (0,2; 34,1) ^a 4,02 (0,3; 30,0) ^a	19,75 (0,2; 48,9) ^a 5,16 (0,4; 46,2) ^a
EFS Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis zum Versagen der Behandlung, bis zum Rezidiv, bis zum Tod, bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem 173 EFS-Ereignisse eingetreten sind, oder bis zu dem Zeitpunkt, der vom IDMC als notwendig erachtet wird.	Nicht erhoben	5,52 (0,0; 28,8) ^a 2,73 (0,0; 18,2) ^a	
Tumoransprechen Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			9,17 (0,5; 28,8) ^a 5,32 (1,7; 18,4) ^a	
Dauer des Ansprechens Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			5,45 (0,6; 22,1) ^b 8,87 (1,9; 14,1) ^b	
Transfusionsfreiheit Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis zum Versagen der Behandlung, bis zum Rezidiv, bis zum Tod, bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem 173 EFS-Ereignisse eingetreten sind, oder bis zu dem Zeitpunkt, der vom IDMC als notwendig erachtet wird.		2,35 (0,0; 19,1) ^a 2,38 (0,0; 11,7) ^a	1,97 (0,0; 21,8) ^a 2,27 (0,0; 11,7) ^a
Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis vier Wochen nach Behandlungsende; Nicht mehr nach der Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor.		5,75 (0,0; 32,1) ^a 2,43 (0,0; 19,9) ^a	
Gesundheitszustand EQ-5D VAS Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			5,60 (0,0; 32,1) ^a 2,43 (0,0; 19,9) ^a	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie AG120-C-009 (AGILE)	Geplante Beobachtungsdauer		Tatsächliche Beobachtungsdauer Median (Min–Max)	
	Datenschnitt 18.03.2021	Datenschnitt 30.06.2022	Datenschnitt 18.03.2021 Median (Min; Max)	Datenschnitt 30.06.2022 Median (Min; Max)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			5,75 (0,0; 32,1) ^a 2,43 (0,0; 19,9) ^a	
UE Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis vier Wochen (± 3 Tage) nach Behandlungsende.		7,72 (0,4; 33,9) ^c 3,71 (0,3; 21,0) ^c	12,67 (0,4; 48,6) ^c 4,02 (0,3; 27,2) ^c
a: ITT-Population b: Patienten, die eine CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreicht haben c: Sicherheits-Population CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee; ITT: Intention to treat; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielle Remission; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 4-18: Verabreichte Folgetherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
Patienten mit Folgetherapien	14 (19,4)	16 (21,6)	19 (26,0)	23 (30,7)
Alle Folgetherapien				
Therapielinie				
Zweite Therapielinie	12 (16,7)	16 (21,6)	16 (21,9)	22 (29,3)
≥ Dritte Therapielinie	4 (5,6)	1 (1,4)	8 (11,0)	3 (4,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	Placebo + Azacitidin N = 74	Ivosidenib + Azacitidin N = 73	Placebo + Azacitidin N = 75
Therapieart				
Chemotherapie	6 (8,3)	11 (14,9)	8 (11,0)	15 (20,0)
BCL-2-Inhibitor	3 (4,2)	5 (6,8)	5 (6,8)	8 (10,7)
Hypomethylierende Substanzen	4 (5,6)	3 (4,1)	4 (5,5)	5 (6,7)
HSZT-Konditionierung	4 (5,6)	0 (0,0)	5 (6,8)	2 (2,7)
IDH1-Inhibitor	1 (1,4)	3 (4,1)	1 (1,4)	4 (5,3)
Immunotherapie	2 (2,8)	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)
Andere	1 (1,4)	1 (1,4)	3 (4,1)	2 (2,7)
Andere zielgerichtete Therapie	1 (1,4)	0 (0,0)	5 (6,8)	0 (0,0)
Allogene HSZT	4 (5,6)	1 (1,4)	5 (6,8)	2 (2,7)
Erste Folgetherapie				
Therapieart				
Chemotherapie	6 (8,3)	10 (13,5)	7 (9,6)	14 (18,7)
BCL-2-Inhibitor	2 (2,8)	3 (4,1)	3 (4,1)	4 (5,3)
Hypomethylierende Substanzen	2 (2,8)	3 (4,1)	2 (2,7)	4 (5,3)
HSZT-Konditionierung	3 (4,2)	0 (0,0)	3 (4,1)	1 (1,3)
IDH1-Inhibitor	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (2,7)
Immunotherapie	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Andere	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (2,7)	2 (2,7)
Andere zielgerichtete Therapie	1 (1,4)	0 (0,0)	3 (4,1)	0 (0,0)
Mehrere aufeinanderfolgende Therapien pro Patient sind zulässig. BCL-2: B-Zell-Lymphom-2-Protein; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

Studie AGILE

Studiendesign

Die Studie AGILE ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine intensive Induktionstherapie nicht geeignet sind. Die Kombination der Wirkstoffe Ivosidenib und Azacitidin wurde in der Studie AGILE zulassungskonform eingesetzt. Die Behandlung erfolgte in 28-Tage-Zyklen unter täglicher Gabe von 500 mg (2×250 mg Tabletten) Ivosidenib bzw. (2 Tabletten) Placebo oral und $75\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche Azacitidin subkutan oder intravenös an den Tagen 1 – 7 (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]). Die Behandlung erfolgte bis zur Erfüllung eines der folgenden Kriterien: Tod, Rezidiv, Progression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Protokollverletzung oder Studienende.

Bis zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 wurden 73 Patienten in den Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 75 Patienten in den Placebo + Azacitidin-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Die Verteilung der beiden Stratifizierungsmerkmale ist in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter war im Ivosidenib + Azacitidin-Arm gleich dem im Placebo + Azacitidin-Arm (76,0 Jahre). Der Frauenanteil war im

Interventionsarm etwas niedriger als im Vergleichsarm (42,5 % vs. 49,3 %). Für den Großteil der Patienten (61,6 % vs. 54,7 %) liegen keine Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit vor, jedoch kann auf Grundlage der geographischen Region angenommen werden, dass ein Großteil dieser Patienten weißer Abstammung ist. Der Anteil der Art der AML (IWRS) war im Interventionsarm ähnlich dem im Vergleichsarm (de-novo: 78,1 % vs. 73,3 %, sekundär: 21,9 % vs. 26,7 %). Auch bezüglich der geographischen Region sind die beiden Behandlungsarme sehr vergleichbar: im Interventionsarm stammen 64,4 %, im Placebo-Arm 64,0 % der Patienten aus Westeuropa, Israel und Australien, weitere 28,8 % bzw. 28,0 % der Patienten stammen aus dem Rest der Welt. Die Anteile für Nordamerika (USA und Kanada) und Asien liegen jeweils unter 5 %. In Bezug auf den ECOG-PS sind leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen, wobei mehr Patienten im Behandlungs-Arm einen schlechten ECOG-PS von 2 ausweisen als im Kontroll-Arm (ECOG-PS 0: 19,2 % vs. 13,3 %, ECOG-PS 1: 43,8 % vs. 54,7 %, ECOG-PS 2: 37,0 % vs. 32,0 %). Die Patienten waren nicht geeignet für eine intensive Induktionschemotherapie. So wiesen alle Patienten im Alter von mindestens 75 Jahren mindestens eine Komorbidität auf. In der Patientengruppe im Alter unter 75 Jahren hatten über die Hälfte mindestens zwei Komorbiditäten. Die Komorbiditäten konnten Erkrankungen des Herzens, der Leber, der Nieren oder der Lunge sein oder eine Infektion sein, welche systemisch anti-viral, anti-mikrobiell oder anti-fungizid therapiert werden muss. Auch konnten die Patienten als Komorbiditäten einen therapiebedürftigen Diabetes Mellitus oder eine psychiatrischen Erkrankung aufweisen. Kontraindikationen gegen die Wirkstoffe Cytarabin und Daunorubicin, die bei einer intensiven Induktionschemotherapie eingesetzt werden, werden in diesem Zusammenhang wie eine Komorbidität bewertet.

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 hatten 62,5 % der Patienten im Behandlungsarm und 82,4 % der Patienten im Vergleichsarm die Behandlung abgebrochen. Die mediane Behandlungsdauer war in der Analyse zum primären Datenschnitt mit 5,98 Monaten im Behandlungsarm deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,76 Monaten. Die Analyse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigte einen noch deutlicheren Unterschied von 10,8 Monaten im Behandlungsarm zu 3,2 Monaten im Vergleichsarm. Des Weiteren hatten zum primären Datenschnitt 47,2 % der Patienten im Behandlungsarm und 68,9 % der Patienten im Vergleichsarm die Studie abgebrochen.

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen der Studie AGILE hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika vergleichbar. Präspezifiziert war der eventgetriebene primäre Datenschnitt des ereignisfreien Überlebens vom 18.03.2021. Die Datenschnitte des 90-Tage Follow-ups der Sicherheit und Verträglichkeitsendpunkte vom 01.10.2021 wie auch der Datenschnitt vom 30.06.2022 wurden für Zulassungsbehörden (FDA bzw. EMA) erstellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen zu den Datenschnitten 18.03.2021 und 30.06.2022 dargestellt, da der Datenschnitt vom 01.10.2021 keine darüber hinaus gehenden Informationen beinhaltet.

In Verlauf der Studie AGILE erhielten zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 4 (5,6 %) Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber 1 (1,4 %) Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation als Folgetherapie. Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 waren es 5 (6,8 %) Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber 2 (2,7 %) Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit, Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Ursprünglich war das OS als primärer Wirksamkeitsendpunkt für die Studie AGILE geplant. Ermutigende vorläufige Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus einer früheren Phase-1-Studie (AG-221-AML-005) legten jedoch nahe, dass eine frühere Analyse des EFS in der Studie AGILE gerechtfertigt war (Montesinos et al. 2022). Basierend auf einer Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)-Beratung wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt von OS auf EFS geändert. Schätzungen des Stichprobenumfangs zeigten, dass diese Änderung eine kleinere (200 gegenüber 392 Patienten) und besser durchführbare Studie in dieser sehr seltenen Patientenpopulation ermöglichte. Das OS wurde als wichtiger sekundärer Endpunkt beibehalten, und es wurde ein hierarchisches Testverfahren verwendet, um die Gesamtfehlerrate vom Typ I zu kontrollieren (Montesinos et al. 2022). Die sekundären Endpunkte wurden in folgender Reihenfolge getestet: EFS, CR, OS, CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration und ORR.

Die Studie AGILE wurde früher als geplant beendet, da das unabhängige Datenüberwachungskomitee (IDMC) am 12. Mai 2021 empfahl, die Rekrutierung zu beenden. Die Empfehlung basierte auf einem erheblichen Unterschied in der Zahl der Todesfälle zugunsten des Ivosidenib + Azacitidin-Arms. Servier Deutschland GmbH folgte der Empfehlung des IDMC und wies die Prüfarzte am 27. Mai 2021 an, die Rekrutierung für die Studie zu beenden (Montesinos et al. 2022). Diese Entscheidung stand in keinem Zusammenhang mit Sicherheitsproblemen. Von den insgesamt 200 geplanten Patienten wurden insgesamt 148 Patienten (zum Datenschnitt vom 30. Juni 2022) randomisiert: 73 in den Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 75 in den Placebo + Azacitidin-Arm.

Studienpopulation

Der Wirkstoff Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin wurde 2022 von der FDA und 2023 von der EMA für die Behandlung erwachsener Patienten mit neudiagnostizierter AML mit einer IDH1-R132 Mutation zugelassen, welche nicht für eine Standard-Induktionstherapie, d.h. eine intensive Chemotherapie, geeignet sind. Die Evidenz für den erheblichen therapeutischen Nutzen dieser Wirkstoff-Kombination wurde durch die Daten der RCT der Phase 3 (AGILE) erbracht. Ein wesentlicher Aspekt bei der Rekrutierung geeigneter Patienten für die Studie lag in der Selektion der Patienten nach Eignung bzw. nicht Eignung für eine intensive Chemotherapie. Die der Studie AGILE zugrundeliegende Definition erfolgte in enger Abstimmung mit den regulatorischen Behörden und nach anerkannten internationalen Standards für klinische Studien in dieser Indikation (Einschlusskriterien siehe Anhang 4-E). Sowohl von der amerikanischen (FDA) als auch der europäischen (EMA) Zulassungsbehörde wurden die in der Studie verwendeten Parameter vollumfänglich als adäquat akzeptiert.

Bei der Studie AGILE handelt es sich um eine internationale Studie mit großer Beteiligung europäischer Studienzentren. Im Rahmen der Studie wurden auch Patienten an mehreren deutschen Zentren behandelt (Klinikum Chemnitz, Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinikum Essen, LMU-Klinikum der Universität München, Universitätsklinikum Ulm, Medizinische Hochschule Hannover, Charité – Universitätsmedizin Berlin). Durch die große Beteiligung deutscher Studienzentren erfolgte eine fundierte Begutachtung des Studiendesign durch mehrere Deutsche Ethikkommissionen, u.a. der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät

„Carl Gustav Carus“ der Technischen Universität Dresden, Ethik-Kommission bei der Ärztekammer Niedersachsen, Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg, Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin (LaGeSo) Ethik und Weiteren (I.R.I.S. 2021b). Übereinstimmend mit den regulatorischen Behörden, wurden die Definition der unfitten Patienten in der Studie AGILE vollumfänglich von den beteiligten Deutschen Ethik-Kommissionen anerkannt.

Im Rahmen eines G-BA Beratungsgespräch am 13.04.2022 war die Plausibilität der Studienpopulation der Studie AGILE Teil der Fragestellung (G-BA 2022). Hier wurde seitens des G-BA eine Stellungnahme der DGHO-Fachgesellschaft mit einbezogen. Im Hinblick auf die Definition der Studienpopulation der Studie AGILE gab es keine Beanstandung der Fachgesellschaft. Auch der G-BA schätzte die Einschlusskriterien der Studie AGILE und damit die Definition der nicht-Eignung für eine intensive Chemotherapie (IC) („unfite Patienten“) grundsätzlich als plausibel ein. Einzelne Punkte der Studien-Einschlusskriterien wurden vom G-BA jedoch kritisch hinterfragt und sollten im Dossier diskutiert werden. Dazu zählen:

- Alter von ≥ 75 Jahren als einziges Ausschlusskriterium
- ECOG-PS 2 als einziges Ausschlusskriterium
- mögliche Eignung für eine intensive Chemotherapie trotz einer als schlecht eingestuften Allgemeinzustands bzw. vorliegen individueller Vorerkrankungen wie beispielsweise eine schlechte Herzfunktion.

Obwohl die Validität der in der Studie AGILE angewandten Parameter durch regulatorische Behörden und Ethik-Kommissionen bestätigt wurde, ist anzumerken, dass die Charakterisierung zur Eignung bzw. Nicht-Eignung eines Patienten für eine intensive Chemotherapie auch bei behandelnden Ärzten und Experten innerhalb dieser Indikation einen offenen und individuellen Prozess darstellt. So wird sowohl in der europäischen ELN Leitlinie als auch der American Society of Hematology (ASH) Leitlinie ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es keine generell anerkannten Kriterien für die Beurteilung der Patienten-Fitness bzw. ihrer Eignung für eine intensive Chemotherapie gibt (Döhner et al. 2024; Sekeres et al. 2020).

Ein zentraler Aspekt der Patienten Evaluierung liegt in der individuellen Beurteilung und Erfahrung des behandelnden Arztes. Der direkte Austausch des behandelnden Arztes mit dem Patienten steht hierbei im Fokus. Daher wird in der deutschen AML-Leitlinie (DGHO) explizit die Vorstellung neu-diagnostizierter AML Patienten in einem erfahrenen Therapiezentrum empfohlen (DGHO 2025). Auch in der europäischen European Society for Medical Oncology (ESMO) Leitlinie wird die individuelle Beurteilung des behandelnden Arztes und die Abstimmung mit dem Patienten bei der Beurteilung der Eignung für eine intensive Chemotherapie hervorgehoben (Heuser et al. 2020). Gleiches gilt für die amerikanische ASH-Leitlinie für ältere Patienten. Auch hier wird explizit darauf hingewiesen, dass bei der Wahl der geeigneten Therapieoption eines AML Patienten der wichtigste Parameter in der individuellen Beurteilung durch den jeweiligen Arzt liegt (Sekeres et al. 2020).

Alter

In der Studie AGILE wurde ein Altersschwellenwert von 75 Jahren als Ausschlusskriterium für die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie angeführt. Dieser Parameter wird durch national und international anerkannten Leitlinien bestätigt. Hier werden im Wesentlichen zwei

kritische Altersschwellenwerte für die Entscheidung für oder gegen die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie bei AML-Patienten diskutiert: Ein biologisches Alter von 60 Jahren und im Besonderen kritisch ein biologisches Alter ab 75 Jahren.

In der aktuellen deutschen AML-Leitlinie (DGHO) wird Patienten mit einem biologischen Alter von über 75 Jahren, aufgrund von hoher Toxizität und Frühsterblichkeit und einer geringen Chance auf eine Langzeitremission, von einer intensiven Chemotherapie abgeraten (DGHO 2025). Ähnliche Empfehlungen werden in der europäischen ESMO-Leitlinie und der amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie zum Altersschwellenwert angegeben. Laut der amerikanischen Leitlinie ist die therapiebedingte Sterblichkeitsrate in dieser Altersgruppe besonders hoch (Heuser et al. 2020; Pollyea et al. 2025). In der europäischen ELN-Leitlinie wird für den Einschluss in klinische Studien mit Patienten, welche nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, der Altersparameter von 75 Jahren genannt. Es wird jedoch angemerkt, dass der Altersschwellenwert als alleinstehendes Merkmal kritisch gesehen wird und eine zusätzliche Komorbidität einen gesichertes Ausschlusskriterium darstellt. In der Studie AGILE wiesen alle eingeschlossenen Patienten mit einem Alter über 75 Jahren mindestens eine zusätzliche Komorbidität auf, weshalb auch den neuen ELN 2022 Kriterien zum Altersschwellenwert 75 Jahre voll entsprochen wurde (Döhner et al. 2022).

Neben den oben genannten Leitlinien wird der Altersschwellenwert von 75 Jahren auch in mehreren aktuellen Reviews in der Indikation AML als kritischer Parameter aufgeführt. Im Rahmen eines systematischen Reviews von Hao und Kollegen aus dem Jahr 2022 wurden insgesamt 90 Studien eingeschlossen und analysiert. Neben anderen Parametern wurde ein Patientenalter ab 75 Jahren als Risikoschwellenwert identifiziert. Interessanterweise zeigte sich bei Patienten, welche mit intensiven Regimen behandelt wurden, dass ein höheres Alter einen stärkeren Risikofaktor darstellt als bei Patienten unter weniger intensiver Behandlung (Hao et al. 2022).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt ein Review von Cortes und Mehta von 2020. Hier wurden Kriterien für die Eignung/Nicht-Eignung von AML-Patienten für eine intensive Chemotherapie diskutiert. Laut den Autoren zählt das höhere Alter zu einem der kritischsten Faktoren bei der Beurteilung der Patienten-Fitness in der Indikation AML. Auch hier wurde ein Altersschwellenwert von 75 Jahren als äußerst kritisch angegeben (Cortes und Mehta 2021).

Darüber hinaus wurde eine Studie von Prassek und Kollegen aus dem Jahr 2018 analysiert. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren, welche mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden, eine IDH1-Mutationen einen negativen prognostischen Faktor darstellt (Prassek et al. 2018). Dies ist im besonderen Maße für die Studie AGILE von Relevanz, da hier Patienten mit Vorliegen einer IDH1-Mutation behandelt wurden. Die Ergebnisse von Prassek und Kollegen deuten darauf hin, dass für dieses Patientenkollektiv eine intensive Chemotherapie keine geeignete Therapiealternative darstellt.

Auch im Deutschen Versorgungsalltag stellt ein Alter von 75 Jahren einen kritischen Schwellenwert bei der Entscheidung der geeigneten Behandlungsoptionen dar. In einer epidemiologischen Studie zu akuten Leukämien in Deutschland aus dem Jahr 2017 wurden die Daten aus deutschen Krebsregistern analysiert und ausgewertet. Die Register deckten dabei rund 28 % der bundesdeutschen Bevölkerung ab und können somit als repräsentativ für die

Gesamtbevölkerung angesehen werden. Ein Teil dieser Studie fokussierte sich auf die Bestimmung der relativen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Indikation AML in Deutschland. Bei Betrachtung der gesamten Patientenpopulation liegt die relativen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 23,7 %. Bei Patienten mit einem Alter von 75 Jahren und höher lag diese hingegen bei nur noch 4,6 %. Dies zeigt deutlich, dass in Deutschland bei Patienten in einem weit fortgeschrittenen Alter die kurativen Therapien in deutlich niedrigerem Maße eingesetzt werden bzw. die Patienten in weit schlechterem Maße davon profitieren (Kraywinkel und Spix 2017).

Eine weitere zentrale Publikation bei der Patienten Beurteilung für die jeweilige Therapieoption bilden die sogenannten Ferrara Kriterien, deren Parameter bis heute maßgeblich in nationalen und internationalen Leitlinien der Indikation AML abgebildet sind. Die Kriterien wurden 2013 von einer Experten-Gruppe der Italienischen Gesellschaft für experimentelle Hämatologie und der Italian Group for Bone Marrow Transplantation erarbeitet und veröffentlicht. Ziel der Expertengruppe war es, für behandelnde Ärzte einheitliche und praktikable Kriterien zu entwickeln, um die Einschätzung treffen zu können, ob ein AML-Patient für eine intensive Chemotherapie, eine nicht-intensive Chemotherapie oder für Best-Supportiv-Care geeignet ist. Ein zentraler Parameter für den Ausschluss von einer intensiven Chemotherapie stellte dabei als alleiniges Merkmal der Altersschwellenwert von 75 Jahren dar (Ferrara et al. 2013).

Zusammenfassend wird der Altersschwellenwert von 75 Jahren sowohl in nationalen und internationalen Leitlinien als auch der aktuellen und relevanten Fachliteratur als Ausschlusskriterium für eine intensive Chemotherapie herangezogen. Dies wird durch Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag bestätigt. In besonderem Maße kritisch ist ein Alter ab 75 Jahren bei gleichzeitigem Vorliegen von Komorbiditäten zu betrachten. Da in der Studie AGILE bei allen Patienten in dieser Altersgruppe durchgehend mindestens eine zusätzliche Komorbidität vorlag, wird dieser Zusammenhang in der Studie vollumfänglich abgedeckt.

ECOG-PS 2

In der Studie AGILE wurde ein ECOG-PS von 2 als einer der Parameter für die Definition von unfitten Patienten herangezogen. Bei einem ECOG-PS von 2 bestehen für den Patienten bereits erhebliche Einschränkungen im täglichen Leben. Zwar kann sich – laut Definition – der Patient noch selbstversorgen, aber er ist körperlich bereits nicht mehr in der Lage zu arbeiten. Da eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie mit einer starken körperlichen Belastung einhergeht, ist eine deutliche körperliche Einschränkungen besonders kritisch zu betrachten.

Sowohl die deutsche, die europäischen (ELN und ESMO) als auch die amerikanische Leitlinie führen einen schlechten ECOG-PS als potenziellen Ausschlussgrund für eine intensive Chemotherapie auf (DGHO 2025; Heuser et al. 2020; Pollyea et al. 2025). In der ASH-Leitlinie, speziell ausgerichtet für die Therapie von älteren Patienten mit AML, wurde durch eine systematische Literaturrecherche u.a. der Einfluss des ECOG-PS auf die Mortalität und Lebensqualität der Patienten im Verlauf der Erkrankung untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 im Verlauf der Erkrankung ein niedrigeres Risiko haben zu versterben als bei Patienten mit schlechterem ECOG-PS Status (72 % höheres Risiko bei ECOG-PS ≥ 2 im Vergleich zu ECOG-PS 0 und 1) (Sekeres et al. 2020).

Auch in verschiedenen aktuellen Reviews zur Behandlung der AML wird ein schlechter ECOG-PS als negativer Faktor und möglicher Ausschlussgrund für die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie betrachtet.

Um den Zusammenhang zwischen dem ECOG-PS und der Langzeitsterblichkeit bei AML zu ermitteln, wurden in einem Review von Hao und Kollegen 21 Studien mit insgesamt 5.349 AML-Patienten analysiert. Die Metaanalyse zeigte, dass Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 ein geringeres Risiko der Langzeitsterblichkeit aufwiesen als Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher (Hao et al. 2022).

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen Cortes und Kollegen in einem Review aus dem Jahr 2020. Im Hinblick auf den ECOG-PS zeigen die Autoren, dass Patienten mit einem höheren ECOG-PS bei intensiver Therapie ein höheres Risiko für Behandlungs-assoziierte Toxizitäten und eine höhere 30 Tage Frühsterblichkeitsrate aufweisen. Laut den Autoren stellt der ECOG-PS speziell in Kombination mit dem Alter und den Komorbiditäten einen relevanten Marker für die Therapieentscheidung dar (Cortes und Mehta 2021).

Der kritische Zusammenhang zwischen ECOG-PS und höherem Alter wurde in einem Review von Larabi und Kollegen aus dem Jahr 2021 bestätigt. Durch eine systematische Literaturrecherche konnte gezeigt werden, dass ab einem Alter von 56 Jahren ein ECOG-PS von 2 mit einer deutlich höheren 30-Tage-Mortalität einhergeht im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigeren ECOG-PS. Die kritische Kombination aus bestimmten Altersschwellenwerten und dem ECOG-PS konnten durch Daten aus dem Schwedischen Acute Leukemia Register bestätigt werden. Jüngere Patienten mit einem ECOG-PS von 0 zeigten eine sehr niedrige Frühsterblichkeitsrate. Mit steigendem Alter und einem schlechteren ECOG-PS konnte anhand der Registerdaten ein sehr starker Anstieg der Frühsterblichkeit der Patienten nachgewiesen werden (Larabi et al. 2021).

Zusammenfassend wird ein schlechter ECOG-PS Status sowohl in relevanten Leitlinien als auch der aktuellen Literatur als äußerst relevanter Parameter beim möglichen Ausschluss einer intensiven Chemotherapie betrachtet. Besonders kritisch ist dieser Zusammenhang in Verbindung mit höherem Alter und/oder vorliegenden Komorbiditäten. In der Studie AGILE lag das mediane Alter der Patienten mit einem ECOG-PS von 2 bei 70 Jahren (71,5 Jahre im Behandlungs-Arm und 67,5 Jahre im Placebo-Arm). Des Weiteren waren über 98 % der Patienten in der Studie bei Einschluss über 60 Jahre alt (98,6 % in beiden Armen). Darüber hinaus lagen bei allen Patienten mit einem ECOG-PS von 2 weitere Komorbiditäten vor. Dadurch wurden die kritischen Zusammenhänge aus einem ECOG-PS von 2, hohem Alter und dem Vorliegen weiterer Komorbiditäten in hohem Maße bei den Patienten in der vorliegenden Studie AGILE abgedeckt.

Komorbiditäten

In der Studie AGILE wurde das Vorliegen relevanter Komorbiditäten als Parameter für die nicht-Eignung für die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie herangezogen. Sowohl das Vorliegen signifikanter Komorbiditäten als auch die spezifisch gewählten Erkrankungen werden durch alle relevanten und anerkannten Leitlinien der Indikation AML bestätigt (siehe Tabelle 4-19).

Eine deutlich höhere therapiebedingte Sterblichkeitsrate betrifft laut NCCN-Leitlinie maßgeblich Patienten mit einem Alter höher 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten oder einem schlechten ECOG-PS, wobei nicht näher auf die jeweiligen Komorbiditäten eingegangen wird (Pollyea et al. 2025). Auch in der Alberta Health Services (AHS)-Leitlinie wird das Vorliegen von Komorbiditäten im Allgemeinen als Risikofaktor und damit als möglicher Ausschlussgrund für eine intensive chemotherapeutische Behandlung angeführt (AHS 2024).

In der deutschen Leitlinie wird bei Patienten mit vorliegenden signifikanten Komorbiditäten (genannt werden diabetisches Spätsyndrom, schwere Leber- oder Nierenerkrankungen oder eine Herzinsuffizienz (EF < 30 %)). Darüber hinaus wird für Patienten mit geringe Heilungschancen und einem hohen Risiko für Frühsterblichkeit unter Induktion (nicht genauer definiert) von einer intensiven Chemotherapie abgeraten. Dies deckt sich mit den Komorbiditäten, welche als Parameter in der Studie AGILE herangezogen wurden (siehe Tabelle 4-19) (DGHO 2025).

Laut der europäischen ESMO-Leitlinie zählen vorliegende Komorbiditäten des Herzens, der Nieren, der Lunge, der Leber oder Psychiatrische Erkrankungen zu möglichen Ausschlusskriterien von einer Behandlung mit intensiver Chemotherapie. Dies entspricht den angeführten Komorbiditäten der Studie AGILE (siehe Tabelle 4-19) (Heuser et al. 2020).

In der europäischen ELN-Leitlinie werden für den Einschluss von AML-Patienten (welche nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind) in klinische Studien, neben hohem Alter und einem schlechten ECOG-PS auch explizite Komorbiditäten, welche zu einem Ausschluss führen können, genannt (siehe Tabelle 4-19). Diese wurden vollumfänglich in der Studie AGILE abgebildet (Döhner et al. 2022).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Gegenüberstellung der Kriterien für eine Eignung für eine intensive Chemotherapie in der AGILE-Studie und verschiedenen Leitlinien

AGILE Studie	DGHO Leitlinie (DGHO 2025)	ELN Leitlinie (Döhner et al. 2022)	ESMO Leitlinie (Heuser et al. 2020)
Spezifische Komorbiditäten			
Schwere Herzerkrankung	Herzinsuffizienz (EF <30 %)	Schwere Herzerkrankung	Herzerkrankung
Schwere Lungenerkrankung	–	Schwere Lungenerkrankung	Lungenerkrankung
schwere Nierenerkrankung (Kreatinin-Clearance <45 ml/Minute)	Schwere Nierenerkrankung	schwere Nierenerkrankung (Kreatinin-Clearance <45 ml pro Minute)	Nierenerkrankung
Lebererkrankung (Bilirubin >1,5-fache obere Grenze der Norm [\times ULN])	Schwere Lebererkrankung	Lebererkrankung (Bilirubin > 1,5-fache obere Grenze der Norm (\times ULN))	Lebererkrankung
Sonstige			
Jede andere Komorbidität, die der Studienarzt als inkompatibel mit einer intensiven Induktionschemotherapie sieht	geringe Heilungschancen, hohes Risiko für Frühsterblichkeit unter Induktion	Jede andere Komorbidität, die der Studienarzt als inkompatibel mit einer intensiven Induktionschemotherapie sieht	Psychiatrische Erkrankung
DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; EF: Ejektionsfraktion; ELN: European LeukemiaNet; ESMO: European Society for Medical Oncology; ml: Milliliter; ULN: Obere Grenze der Norm			

Auch in den international anerkannten Ferrara Kriterien werden schwere Herzerkrankung, schwere Lungenerkrankung, schwere Nierenerkrankung und schwere Lebererkrankung als Ausschlusskriterien für eine intensive Chemotherapie aufgeführt (Ferrara et al. 2013).

Zusammenfassend zeigt sich anhand national und international relevanter Leitlinien und Kriterien eine vollständige Übereinstimmung mit den in der Studie gewählten Komorbiditäten als valide Parameter für den Ausschluss eines Patienten von einer intensiven Chemotherapie durch den behandelnden Arzt.

Neben definierten Parameter spielt, wie bereits eingangs dargestellt, die individuelle Beurteilung des behandelnden Arztes eine zentrale Rolle. Dies spiegelt sich auch in der europäischen Leitlinie und den Ferrara Kriterien wider, da hier in den zum Ausschluss beitragenden Begleiterkrankungen explizit jede andere Komorbidität, die der Studienarzt als inkompatibel mit einer intensiven Induktionschemotherapie sieht, aufgelistet ist. Auch dieser Aspekt ist in den Kriterien der Studie abgebildet. Darüber hinaus ist durch die Beteiligung europäischer und speziell deutscher Zentren an der Studie AGILE, eine individuelle Beurteilung der Patienten durch u.a. deutsche Studienärzte erfolgt, wodurch eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag gewährleistet ist (Döhner et al. 2022; Ferrara et al. 2013).

Zusammenfassend zeigt sich anhand nationaler und internationaler Leitlinien, aktueller Reviews und Studien in der Indikation AML, sowie den Patientencharakteristika in der Studie

AGILE, dass die in der Studie AGILE angeführten Parameter für die Definition der individuellen Patientenfitness gerechtfertigt und plausibel gewählt wurden. Für AML-Patienten, auf welche diese Parameter zutreffen, ist daher eine alternative Therapie, wie in der Studie angewandt, bevorzugt anzuwenden.

Um die vom G-BA angemerkten Punkte kritisch zu diskutieren, wurden in der Ersteinreichung (Servier Deutschland GmbH 2023c) die in der Studie AGILE angewandten Parameter in den Kontext relevanten nationalen und internationalen Leitlinien, Reviews und Studien der Indikation AML gesetzt und ausführlich diskutiert. Zur Entscheidung einer Eignung bzw. nicht-Eignung der Patienten für eine Behandlung mit intensiver Chemotherapie flossen in der Studie AGILE die Parameter hohes Alter, schlechter Performance-Status (ECOG-PS) und das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten ein. Alle eingeschlossenen Personen in der Studie AGILE mit einem Alter über 75 Jahren wiesen mindestens eine zusätzliche Komorbidität auf. Daneben lagen bei allen Personen mit einem ECOG-PS von 2 weitere Komorbiditäten vor. Eine Übersicht der strengeren Einschlusskriterien der adaptierten AML-Subpopulation im Hinblick auf Alter, ECOG-PS und relevante Vorerkrankungen befindet sich in Anhang 4-I. Darüber hinaus stellte die individuelle Beurteilung des behandelnden Arztes / Studienarztes einen wesentlichen Faktor bei der Beurteilung der Patienten-Fitness dar. Basierend auf den genannten Parametern wurde eine adaptierte AML-Subpopulation definiert, die > 80 % der Gesamtpopulation umfasste. Die Ergebnisse für die adaptierte Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation.

Der G-BA folgte in seiner ersten Nutzenbewertung und im Beschluss der Argumentation von Servier Deutschland GmbH und hat die Gesamtpopulation als bewertungsrelevant herangezogen. Daher wird im vorliegenden Modul auf die Darstellung der adaptierten Subpopulation verzichtet und ausschließlich die Gesamtpopulation dargestellt (G-BA 2023b, 2024a, 2024b). Ergebnisse für die adaptierte AML-Subpopulation aus der ersten Einreichung finden sich ergänzend in Anhang 4-I, Anhang 4-J und Anhang 4-K.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der AGILE Studie umfasst 148 randomisierte Patienten, darunter Patienten aus Deutschland (17 Studienzentren) und anderen europäischen Ländern, u.a. Österreich (2 Studienzentren), der Tschechischen Republik (3 Studienzentren), Frankreich (22 Studienzentren), den Niederlanden (3 Studienzentren) und betrachtet damit eine geeignete Population, um eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext zu gewährleisten.

Das mediane Erkrankungsalter bei AML liegt bei 72,8 Jahren (Baden et al. 2025) Das mediane Alter bei der Studienpopulation liegt zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 in beiden Behandlungsarmen bei 76 Jahren. Das mediane Alter der Patienten mit einem ECOG-PS von 2 lag bei 70 Jahren (71,5 Jahre im Behandlungs-Arm und 67,5 Jahre im Placebo-Arm). Des Weiteren waren über 98 % der Patienten bei Studieneinschluss über 60 Jahre alt (98,6 % in beiden Armen). Darüber hinaus lagen bei allen Patienten mit einem ECOG-PS von 2 weitere Komorbiditäten vor. Dadurch wurden die kritischen Zusammenhänge aus einem ECOG-PS von 2, hohem Alter und dem Vorliegen weiterer Komorbiditäten in hohem Maße bei den Patienten in der vorliegenden Studie AGILE abgedeckt. In besonderem Maße kritisch ist ein Alter ab 75 Jahren bei gleichzeitigem Vorliegen von Komorbiditäten zu betrachten. Da in der Studie AGILE bei allen Patienten in dieser Altersgruppe durchgehend

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

mindestens eine zusätzliche Komorbidität vorlag, wird dieser Zusammenhang in der Studie vollumfänglich abgedeckt. Da Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für Patienten zugelassen ist, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, und die Eignung für eine Standard-Induktionschemotherapie mit dem Alter und Komorbidität abnimmt (Nagel et al. 2017), stellt die Studienpopulation mit einem etwas höheren medianen Alter eine geeignete Population dar, um Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext zu erlauben. Außerdem erkranken Männer häufiger als Frauen an AML (Baden et al. 2025). In der Studie AGILE war ebenso der Anteil an Männern (männlich: 80, weiblich: 68) höher. Alle Patienten hatten eine IDH1-R132-Mutation. Des Weiteren war die Mehrheit der Patienten in der Studie aus westlichen Industrieländern, wie USA, Kanada, Westeuropa, Israel, Australien (Interventions-Arm: 67,1 %, Placebo-Arm: 68,0 %). Für den Großteil der Patienten (61,6 % vs. 54,7 %) liegen keine Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit vor, jedoch kann auf Grundlage der geographischen Region angenommen werden, dass ein Großteil dieser Patienten weißer Abstammung ist.

Die in der Studie AGILE genutzten Methoden zur Erfassung und Bewertung des Ansprechens bei einer Leukämie-Therapie entsprechen den Empfehlungen der DGHO-Leitlinie (DGHO 2025). Die Ergebnisse der AGILE Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AGILE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie AGILE ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie und entspricht damit der höchsten Qualitätsstufe klinischer

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Einzelstudien. Das Studiendesign wird von der Zulassungsbehörden sowie in evidenzbasierten Leitlinien als vollumfänglich valide anerkannt.

Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRT-System. Dadurch war sowohl eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch die verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 durchgeführt und nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) sowie nach geographischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt) stratifiziert.

Die Verblindung von Patienten, Prüfern und weiteren an der Studiendurchführung beteiligten Personen wurde durch ein geeignetes Placebo sowie die zentrale Zuteilung mittels IRT sichergestellt. Hinweise auf eine Entblindung oder auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

In der Gesamtbewertung ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene und Studienebene daher als niedrig eingestuft. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Ivosidenib im Anwendungsgebiet der AML bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig (G-BA 2024b). Der deutliche OS-Effekt trägt maßgeblich dazu bei, die Aussagesicherheit der Studie uneingeschränkt zu stützen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität					UE
	OS		Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	EFS	Tumoransprechen*	Transfusionsfreiheit	Krankheitssymptomatik**	
AGILE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität					UE
	OS		Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	EFS	Tumoransprechen*	Transfusionsfreiheit	Krankheitssymptomatik**	
<p>*beinhaltet komplette Remission (CR), CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) (CR+CRh), objektive Ansprechrate, CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp] (CR+CRi) und Dauer des Ansprechens</p> <p>** gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</p> <p>*** gemessen mit der EQ-5D VAS</p> <p>CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; OS: Gesamtüberleben; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren

Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von

standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine

Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
AGILE	Das Gesamtüberleben (OS) ist als Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Falls der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben oder Lost-to-Follow-Up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Methodik:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall herangezogen. Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden im Studienbericht umfangreiche Sensitivitätsanalysen durch Anwendung verschiedener statistischer Modelle (z. B. gemischte Modelle vs. Ereigniszeitanalysen), das Variieren methodischer Faktoren (z. B. stratifizierte vs. unstratifizierte Analyse) oder durch das Variieren des Beobachtungszeitraums dargestellt.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Ergebnisse der Datenschnitte vom 18.03.2021 und 30.06.2022 berichtet.</p>
AML: Akute myeloische Leukämie; ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Es gibt keinen Hin-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

weis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Ivosidenib im Anwendungsgebiet der AML bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig (G-BA 2024b).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
28/72 (38,9 %)	24,0 [11,3; NE]	46/74 (62,2 %)	7,9 [4,1; 11,3]	0,44 [0,27; 0,73]	0,0010
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
37/73 (50,7 %)	29,3 [13,2; NE]	58/75 (77,3 %)	7,9 [4,1; 11,3]	0,42 [0,27; 0,65]	<0,0001
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 zeigte sich in der Studie AGILE nach einer Beobachtung von knapp 3 Jahren unter Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin ein medianes Überleben von 24,0 vs. 7,9 Monaten. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 56 % (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,27; 0,73], p-Wert: 0,0010). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigte sich in der Studie AGILE nach einer Beobachtung von bis zu 4 Jahren unter Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin ein medianes Überleben von 29,3 vs. 7,9 Monaten, entsprechend einer Verlängerung von 21,4 Monaten. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine konsistente, statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 58 % (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,27; 0,65], p-Wert: <0,0001).

Darüber hinaus zeigte sich eine frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 2 und Abbildung 3) und eine Stabilisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei knapp über 35 % nach 4 Jahren (Datenschnitt der Langzeitbeobachtung). Dies unterstreicht den erheblichen und nachhaltigen Überlebensvorteil und indiziert eine langanhaltende Stabilisierung der Erkrankung für einen erheblichen Teil der Patienten unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm. In Anbetracht der aggressiven Biologie der Erkrankung und der äußerst schlechten Prognose „unfitter“ Patienten in dieser Indikation, stellen die mit Ivosidenib + Azacitidin erreichten Behandlungserfolge einen bisher nicht erreichten und erheblichen Zusatznutzen für die Patienten dar.

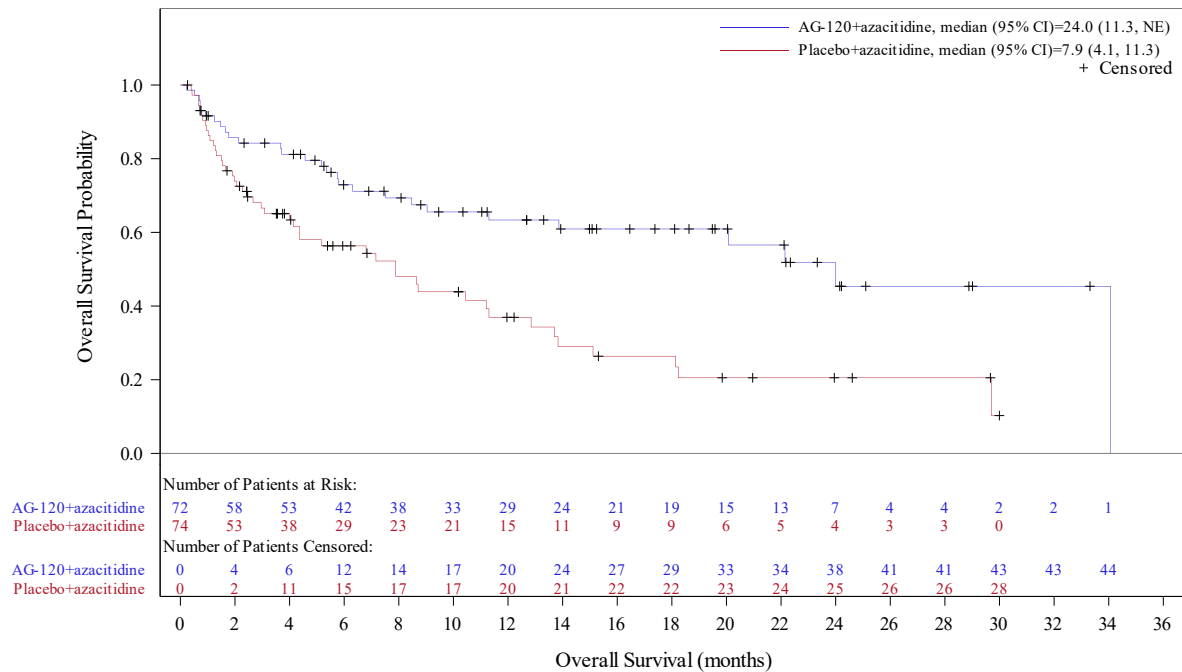


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

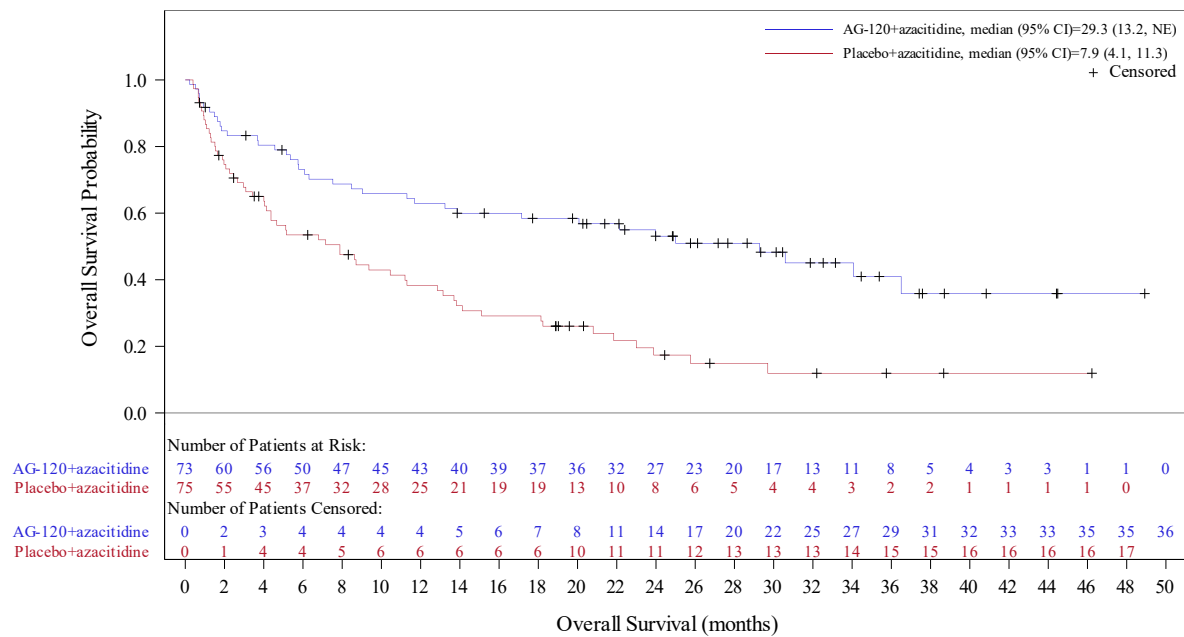


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
AGILE	<p>Das ereignisfreie Überleben (EFS) ist als Zeit zwischen Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert. Als Therapieversagen wird das Nichterreichen einer kompletten Remission (CR) bis Woche 24 definiert. Bei Patienten, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreicht und anschließend eine Folgetherapie begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor Beginn der Folgetherapie zensiert. Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreicht und anschließend einen Rückfall erlebt haben oder nach zwei oder mehr verpassten oder inadäquaten Tumorbewertungen verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert. Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreicht und anschließend weder einen Rückfall erlebt haben noch verstarben, wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert. Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren und keine CR erreicht haben, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Tumorprogression wurde anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt alle 8 Wochen bis Woche 53 und danach alle 24 Wochen beurteilt.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum Ereignis werden Kaplan-Meier-Schätzer mit dem zugehörigen 95 %-KI herangezogen. Die Analyse des ereignisfreien Überlebens basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden im Studienbericht umfangreiche Sensitivitätsanalysen z. B. durch Anwendung anderer Zensierungsregel, anderer Analysesets oder mit Prüfarzt-Bewertung des Ansprechens dargestellt. Hier wird supportiv das ereignisfreie Überleben bei den Patienten dargestellt, die bis Woche 24 eine CR erreichten (beschränkt auf Personen, die bis Woche 24 eine CR erreichten).</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 18.03.2021.</p>
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; ITT: Intention to treat; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-26 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das ereignisfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie AGILE. Die Tumorprogression wurde anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Ivosidenib im Anwendungsgebiet der AML bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig (G-BA 2024b).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ereignisfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Ereignisfreies Überleben					
46/72 (63,9 %)	0,03 [0,03; 11,01]	62/74 (83,8 %)	0,03 [NE; NE]	0,33 [0,16; 0,69]	0,0023
Ereignisfreies Überleben bei Patienten, die innerhalb von 24 Wochen eine CR erreicht haben					
4/27 (14,8 %)	NE [14,8; NE]	3/8 (37,5 %)	17,8 [9,3; NE]	–	–
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: Die HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: Der p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Das EFS wird als wichtiger Endpunkt für die Einschätzung des antileukämischen Potentials neuer Präzisions-Medikamente diskutiert, da es nicht durch den Behandlungseffekt nachfolgender Therapien beeinflusst wird (Montesinos et al. 2022). Die Wahl des EFS als primären Endpunkt erfolgte nach Abstimmung mit dem CHMP (EMA 2008, 2024).

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 67 % (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,69], p-Wert: 0,0023). Bei Patienten, die bis Woche 24 eine komplette Remission erreichten, war der Anteil der Patienten, die in der Folge einen Rückfall erlitten oder verstarben, mit 14,8 % im Ivosidenib + Azacitidin-Arm geringer als mit 37,5 % im Placebo + Azacitidin-Arm. Die Werte des medianen EFS von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bei Patienten, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich.

Nach dem Datenschnitt vom 18.03.2021 ist eine Auswertung des Endpunkts nicht mehr möglich, da das Ansprechen auf die Therapie aufgrund der dafür erforderlichen invasiven Untersuchung nicht mehr erhoben wurde. Im Studienprotokoll war vor der 8. Änderung vorgesehen, dass die invasiven Verfahren Knochenmarkaspirate und -biopsien an Tag 1 der

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Wochen 9, 17, 25, 33, 41, 53 und danach alle 24 Wochen durchgeführt wurden und damit deutlich häufiger als es im Rahmen einer Standardbehandlung der AML-Patienten Praxis ist. Vor Datenbankschluss und Entblindung der Studie wurde die Behandlung der Patienten insoweit geändert (siehe 8. Änderung des Protokolls, Protokollversion 9, vom 01. Juli 2021), als die Entnahme von Knochenmarkaspiraten als Teil der Studie gestrichen wurde, da diese invasiven Verfahren und die erforderlichen Klinikbesuche ab diesem Zeitpunkt nicht über die Standardbehandlung hinaus gerechtfertigt sind. Daher können keine aktualisierten Ergebnisse zu den Endpunkten des Ansprechens (primärer Endpunkt EFS, CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp und DOR) vorgelegt werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4 dargestellt und zeigen für den Endpunkt ereignisfreies Überleben eine frühe und andauernde Separierung der Kurven, was auf einen deutlichen und anhaltenden Unterschied in der Ereigniswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hinweist. Der frühe Abfall der Kurven erklärt sich durch die Wahl der Zensierungsregel: Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bis Woche 24 keine CR erreichten, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

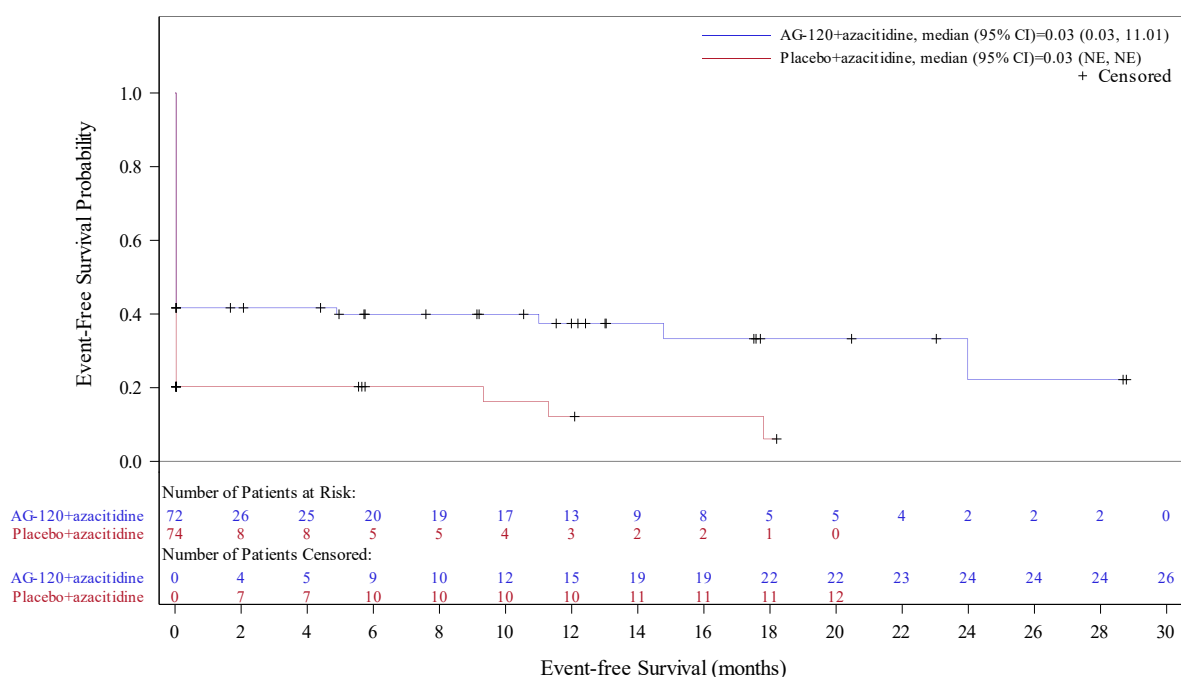


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für Ereignisfreies Überleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
AGILE	<p>Zur Bewertung des Tumoransprechens werden die komplette Remission (CR), CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh), objektive Ansprechrates (ORR), CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten] (CR+CRi inkl. CRp) und Dauer des Ansprechens (DOR) herangezogen. Das Ansprechen wurde mittels modifizierter IWG-Kriterien beurteilt.</p> <p>CR:</p> <p>CR ist operationalisiert als der Anteil der Patienten, die eine CR erreichten. Eine CR gilt als erreicht, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarksblasten < 5 % • Keine Auer-Stäbchen nachweisbar • Keine extramedulläre Erkrankung • Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/L$ (1.000/μl) • Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ (100.000/μl) • Keine Erythrozytentransfusionen erforderlich. <p>CR+CRh:</p> <p>CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) (CR+CRh) ist operationalisiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder CRh erreichten. CRh ist definiert als eine CR mit partieller Regeneration des peripheren Blutbildes (Knochenmarksblasten < 5 %, ANC $> 0,5 \times 10^9/L$ [500/μl] und Thrombozyten $> 50 \times 10^9/L$ [50.000/μl]).</p> <p>Da CRh nicht Teil der modifizierten IWG-Kriterien ist, wird es – sofern keine CR vorliegt – vom Sponsor auf der Grundlage der folgenden Kriterien abgeleitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarksblasten < 5 % • Engster ANC-Wert innerhalb von ± 8 Tagen $> 0,5 \times 10^9/L$, und • Niedrigste Thrombozytenzahl innerhalb von ± 8 Tagen $> 50 \times 10^9/L$, und

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn kein Auer-Stäbchen berichtet wird, wird dieser als negativ angenommen, und • Wenn keine extramedulläre Erkrankung berichtet wird, wird diese als negativ angenommen. <p>ORR:</p> <p>Die objektive Ansprechrate (ORR) ist operationalisiert als der Anteil der Patienten mit CR, CRi (einschließlich CRp), partieller Remission (PR) oder morphologisch leukämiefreiem Zustand (MLFS). Das beste Ansprechen wurde anhand der folgenden Hierarchie berechnet: 1) CR, 2) CRi (einschließlich CRp), 3) PR und 4) MLFS. Die ORR wurde ebenfalls entsprechend der modifizierten IWG-Kriterien für AML und der ELN-Leitlinie operationalisiert.</p> <p>Dabei ist CRi wie die CR definiert mit Ausnahme folgender Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Restneutropenie (ANC < $1,0 \times 10^9/L$ [$1000/\mu L$]) oder • Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < $100 \times 10^9/L$ [$100.000/\mu l$] ohne Thrombozytentransfusion für mindestens 1 Woche vor der Beurteilung der Erkrankung). <p>Von einem MLFS spricht man, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Knochenmarksblasten < 5 % • keine Auer-Stäbchen nachzuweisen sind • keine extramedulläre Erkrankung vorliegt • keine hämatologische Erholung erforderlich ist. <p>Bei einer PR treten alle hämatologischen Kriterien einer CR ein, der prozentuale Anteil an Knochenmarksblasten geht auf 5 – 25 % zurück und der prozentuale Anteil an Knochenmarksblasten im Vergleich zum Diagnosezeitpunkt geht um mindestens 50 % zurück.</p> <p>CR+CRi inkl. CRp:</p> <p>CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp]) (CR+CRi [einschließlich CRp]) ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder CRi (einschließlich CRp) erreichen. Die CR+CRi Rate wird analog zur CR-Rate ausgewertet.</p> <p>DOR:</p> <p>Für alle Patienten, die CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen bis zum bestätigten Rückfall, Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Für CR, CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh), objektive Ansprechrate (ORR), CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten] (CR+CRi inklusive CRp) fand ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels Odds Ratio, relativen Risikos und Risikodifferenz sowie des zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI statt. Die Analyse erfolgte mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Die Auswertung der DOR erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Zur Bestimmung der medianen Dauer bzw. Zeit werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die ITT-Population zugrunde gelegt; Ausnahme ist der Endpunkt Dauer des Ansprechens, für den nur Patienten mit Ansprechen berücksichtigt werden.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 18.03.2021.</p>
<p>AML: akute myeloische Leukämie; ANC: absolute Neutrophilenzahl; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration;</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Operationalisierung
	CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; ELN: European LeukemiaNet; IWG: International Working Group; ITT: Intention to treat; L: Liter; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; ORR: Objektive Ansprechrage; PR: Partielle Remission; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; µl: Mikroliter

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Komplette Remission						
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Komplette Remission und Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration						
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Objektive Ansprechrage						
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Komplette Remission und Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten)						
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Dauer des Ansprechens						
AGILE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-29 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Komplette Remission (CR), objektive Ansprechrates (ORR) sowie komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (CR+CRi inkl. CRp)

Die komplette Remission, die objektive Ansprechrates und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration wurden in der Studie AGILE anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieser Endpunkte wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet.

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

Die komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration wurde in der Studie AGILE durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die eine komplette oder partielle Remission, eine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. kompletter Remission mit unvollständiger Thrombozyten Regeneration) oder einen morphologisch leukämiefreien Zustand erreichten, erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde nur unter den Patienten mit Ansprechen durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Tumorsprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
		OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)				
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
CR					
34/72 (47,2 %)	11/74 (14,9 %)	4,76 [2,15; 10,50]	3,03 [1,67; 5,50]	0,31 [0,17; 0,46]	<0,0001
CR+CRh					
38/72 (52,8 %)	13/74 (17,6 %)	5,01 [2,32; 10,81]	2,86 [1,68; 4,89]	0,34 [0,20; 0,49]	<0,0001
ORR					
45/72 (62,5 %)	14/74 (18,9 %)	7,15 [3,31; 15,44]	3,15 [1,91; 5,19]	0,42 [0,28; 0,57]	<0,0001
CR+CRi inkl. CRp					
39/72 (54,2 %)	12/74 (16,2 %)	5,90 [2,69; 12,97]	3,19 [1,83; 5,55]	0,37 [0,23; 0,51]	<0,0001
<p>a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 konnten bei allen Endpunkten des Tumorsprechens statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm gezeigt werden. In der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR mit einem Ansprechen von 47,2 % vs. 14,9 % und einer Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,03 [1,67; 5,50]; p-Wert: <0,0001). Konsistent dazu erreichten 52,8 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm vs. 17,6 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine CR+CRh mit einer statistisch signifikanten knappen Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 2,86 [1,68; 4,89]; p-Wert: <0,0001). Eine ORR erreichten 62,5 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm vs. 18,9 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm mit einer statistisch signifikanten Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,15 [1,91; 5,19]; p-Wert: <0,0001). Auch die CR+CRi inkl. CRp erreichten mit 54,2 % gegenüber 16,2 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm mit einer statistisch signifikanten Verdreifachung der Chance (RR [95 %-KI]: 3,19 [1,83; 5,55]; p-Wert: <0,0001).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nach dem Datenschnitt vom 18.03.2021 ist eine Auswertung des Tumoransprechens nicht mehr möglich, da das Ansprechen auf die Therapie aufgrund der dafür erforderlichen invasiven Untersuchung nicht mehr erhoben wurde. Im Studienprotokoll war vor der 8. Änderung vorgesehen, dass die invasiven Verfahren Knochenmarkaspirate und -biopsien an Tag 1 der Wochen 9, 17, 25, 33, 41, 53 und danach alle 24 Wochen durchgeführt wurden und damit deutlich häufiger als es im Rahmen einer Standardbehandlung der AML-Patienten Praxis ist. Vor Datenbankschluss und Entblindung der Studie wurde die Behandlung der Patienten insoweit geändert (siehe 8. Änderung des Protokolls, Protokollversion 9, vom 01. Juli 2021), als die Entnahme von Knochenmarkaspiraten als Teil der Studie gestrichen wurde, da diese invasiven Verfahren und die erforderlichen Klinikbesuche ab diesem Zeitpunkt nicht über die Standardbehandlung hinaus gerechtfertigt sind. Daher können keine aktualisierten Ergebnisse zu den Endpunkten des Ansprechens (primärer Endpunkt EFS, CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp und DOR) vorgelegt werden.

Tabelle 4-31: Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Dauer des Ansprechens					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
11/45 (24,4 %)	22,1 [13,0; NE]	6/14 (42,9 %)	9,2 [6,6; 14,1]	0,30 [0,10; 0,89]	0,0216
<p>Die Dauer des Ansprechens ist bei Patienten, die eine CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreicht haben, definiert als die Zeit vom ersten Auftreten von CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS bis zum bestätigten Rückfall, Fortschreiten der Erkrankung oder Tod aus beliebiger Ursache.</p> <p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PR: partielle Remission; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Die Dauer des Ansprechens wurde in der Studie AGILE für die Patienten, die eine CR, CRi (inkl. CRp), PR oder MLFS erreicht haben, betrachtet. Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 betraf das in der Studie AGILE insgesamt 45 Patienten (62,5 %) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 14 Patienten (18,9 %) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 22,1 Monate (95 %-KI [13,0; NE]) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 9,2 Monate (95 %-KI [6,6; 14,1]) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen bestätigten Rückfall, ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 70 %

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

(HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0216) und damit eine signifikant längere Ansprechdauer.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des Ansprechens sind in Abbildung 5 dargestellt.

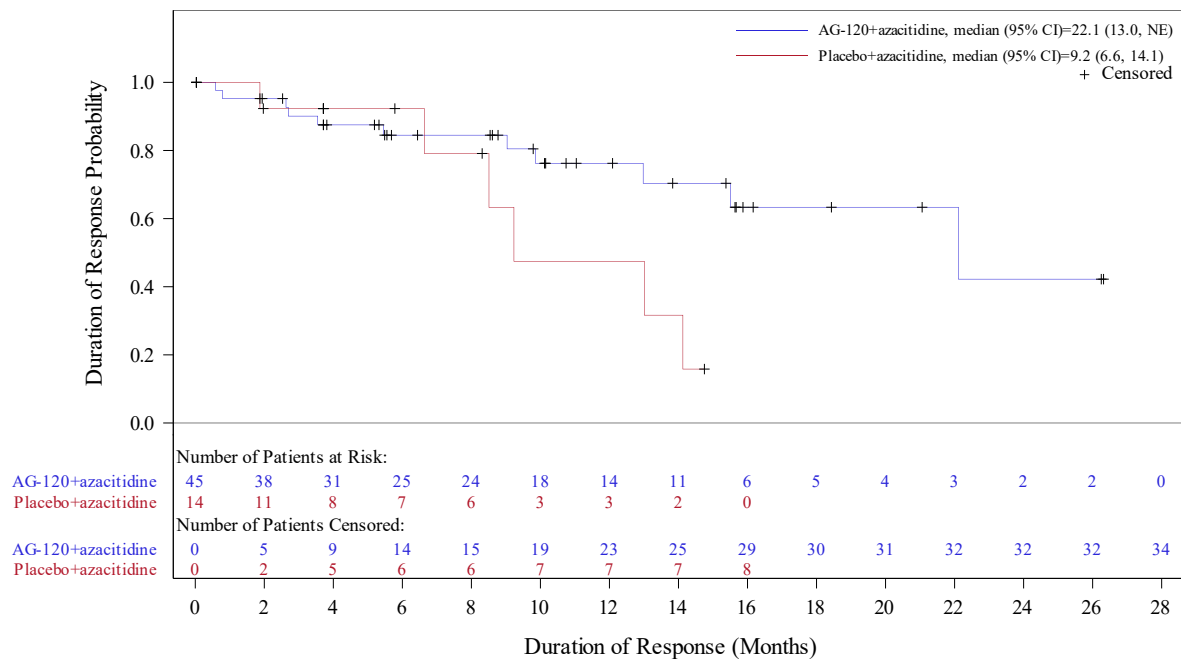


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Transfusionsfreiheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Transfusionsfreiheit

Studie	Operationalisierung
AGILE	<p>Die Transfusionsfreiheit ist definiert als der Anteil der Patienten, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) benötigen. Dabei wird die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, der Progression der Erkrankung, dem Tod oder des Datenschnitts (je nachdem, was zuerst eintritt) betrachtet. Patienten, die aufgrund eines zu kurzen Beobachtungszeitraums keine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen erreichen konnten, wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbegins zensiert. Patienten, die keine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Transfusion zensiert. Patienten, die die Behandlung nicht begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Im Rahmen einer AML-Erkrankung und deren Behandlung können in unterschiedlichen Phasen Transfusionen erforderlich werden. Die Indikationsstellung für diese Intervention erfolgt patientenindividuell durch den behandelnden Arzt anhand von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborparametern • klinischer Symptomatik • Alter sowie Vorerkrankung einzelner Patienten • Zeit von „Normwerten“ bis zur entstandenen Anämie oder manifesten Blutungsneigung (davon abhängig die Kompensationsfähigkeit von Patienten). <p>Es gibt somit keinen einzelnen, klar definierten Wert, anhand dessen allein hier die Beurteilung zur Notwendigkeit einer Transfusion beurteilt werden kann (AWMF et al. 2020). In der Studiendokumentation erfolgte eine systematische Erfassung der Transfusionen.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen werden Kaplan-Meier-Schätzer mit dem zugehörigen 95 %-KI herangezogen. Die Analyse der Transfusionsfreiheit basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Zusätzlich wird eine Responderanalyse (keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)) dargestellt.</p> <p>Ergänzend wird eine deskriptive Analyse für Transfusionsfreiheit dargestellt, bei der nur die Patienten einbezogen wurden, die mindestens 24 Wochen beobachtet wurden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Ergebnisse der Datenschnitte vom 18.03.2021 und 30.06.2022 berichtet.</p>
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-33 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Verblindung der Endpunkterheber ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Ivosidenib im Anwendungsgebiet der AML bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig (G-BA 2024b).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsfreiheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Das in der Studie AGILE durchgeführte patientenindividuelle Vorgehen bei der Gabe der Transfusionen entspricht der Versorgungsrealität in Deutschland. Die Transfusionsbedürftigkeit von Patienten orientierte sich nicht nur nach laborchemischen Parametern, sondern auch nach patientenindividuellen Faktoren, wie Symptomen, Alter und Begleiterkrankungen (G-BA 2024b). In Tabelle 4-34 wird eine Übersicht zu den Gründen für die Gabe einer Transfusion während der Behandlung der Studie AGILE vorgelegt, die im ersten Verfahren zur Nutzenbewertung vom G-BA angefragt wurde (G-BA 2024b).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-34: Gründe für eine Transfusion während der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gründe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 71 *	Placebo + Azacitidin N = 73 *	Ivosidenib + Azacitidin N = 72 *	Placebo + Azacitidin N = 74 *
Primäre Indikation	31 (43,7)	32 (43,8)	32 (44,4)	33 (44,6)
UE	32 (45,1)	29 (39,7)	35 (48,6)	33 (44,6)
Anamnese	25 (35,2)	23 (31,5)	25 (34,7)	24 (32,4)
Andere	9 (12,7)	6 (8,2)	9 (12,5)	6 (8,1)

Pro Patient sind mehrere Gründe zulässig.
*: Ausgewertet auf Basis der Sicherheitspopulation.
N: Anzahl; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse der Auswertungen der Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit vom mindesten 24 Wochen sind konsistent zu den Responderanalysen.

Tabelle 4-35: Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
26/72 (36,1 %)	5,9 [2,8; NE]	10/74 (13,5 %)	NE [NE; NE]	2,68 [1,28; 5,58]	0,0063
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
34/73 (46,6 %)	3,7 [2,2; 5,9]	16/75 (21,3 %)	NE [4,6; NE]	2,26 [1,24; 4,14]	0,0066

a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.
b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).
c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).
AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 erreichten in der Studie AGILE insgesamt 36,1 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 13,5 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung um

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

168 % der Chance für das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen (HR [95 %-KI]: 2,68 [1,28; 5,58], p-Wert: 0,0063). Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 erreichten 46,6 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 21,3 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung um 126 % der Chance für das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,24; 4,14], p-Wert: 0,0066).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen sind in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt.

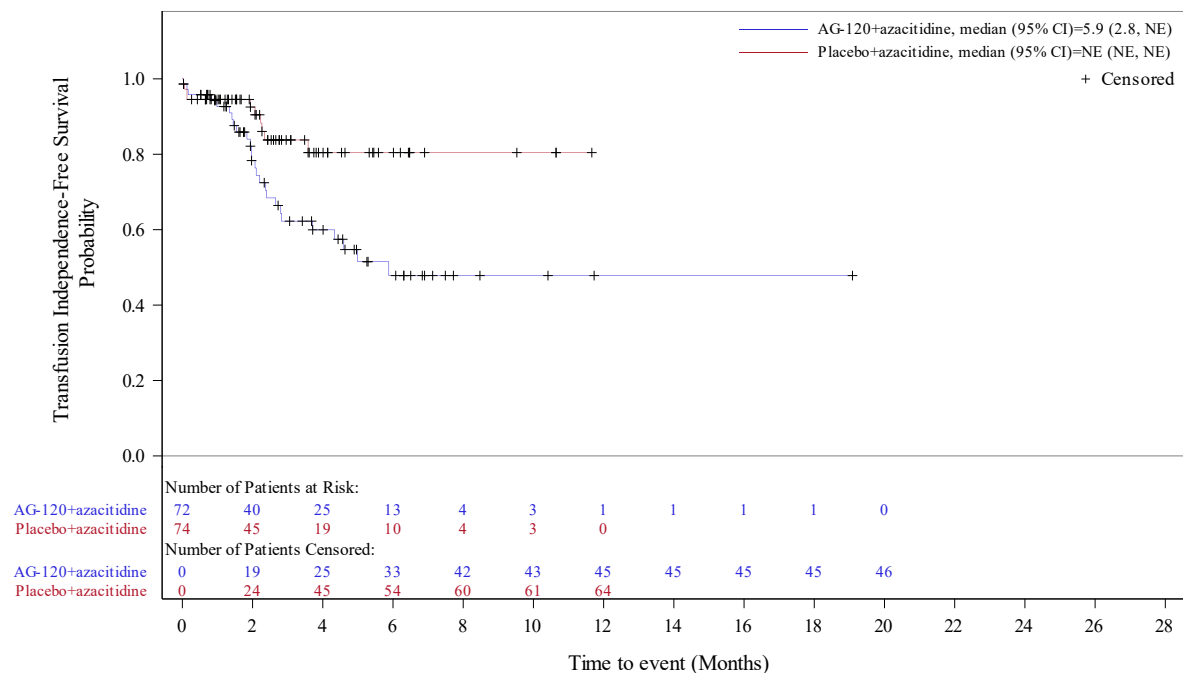


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

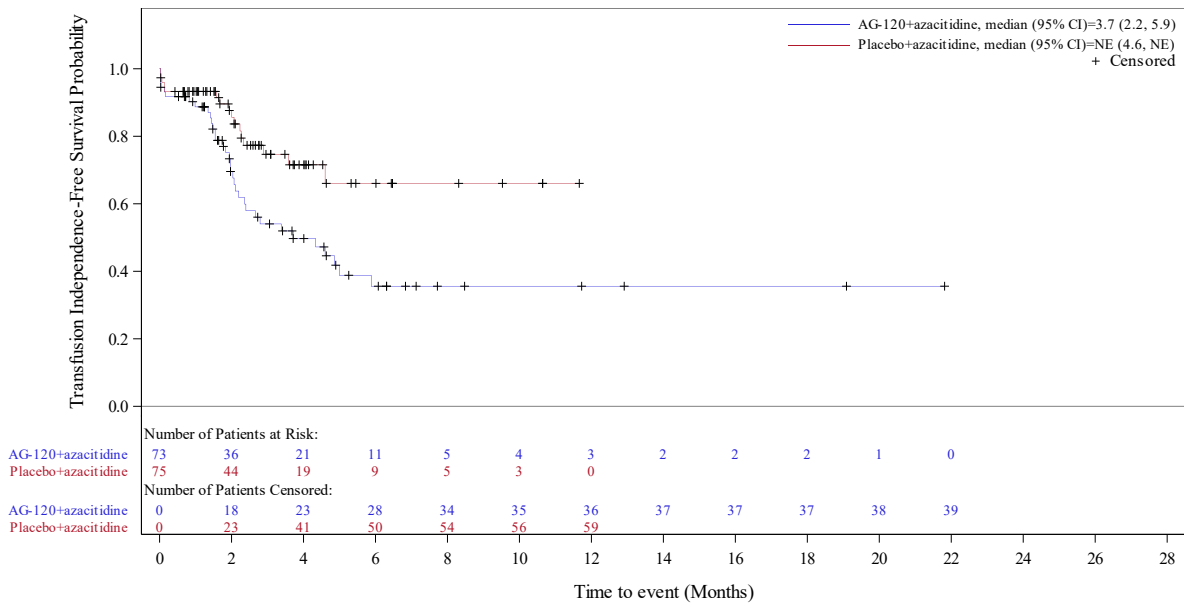


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Transfusionsfreiheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
		OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)				
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
34/72 (47,2 %)	18/74 (24,3 %)	2,66 [1,30; 5,46]	1,84 [1,16; 2,92]	0,21 [0,06; 0,37]	0,0070
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
40/73 (54,8 %)	22/75 (29,3 %)	2,75 [1,38; 5,46]	1,77 [1,19; 2,64]	0,24 [0,08; 0,39]	0,0033
a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).					
b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).					
AML: akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigt sich in der Studie AGILE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Ivosidenib + Azacitidin-Arms gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm für den Endpunkt keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) (RR [95 %-KI]:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

1,77 [1,19; 2,64]; p-Wert: 0,0033). Das bedeutet, dass die Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm eine um 77 % erhöhte Wahrscheinlichkeit haben für mindestens 24 Wochen transfusionsfrei zu sein. Auch beim primären Datenschnitt vom 18.03.2021 haben die Patienten im Behandlungsarm eine 84 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für mindestens 24 Wochen transfusionsfrei zu bleiben (RR [95 %-KI]: 1,84 [1,16; 2,92]; p-Wert: 0,0070 84 %).

Ergänzend wird eine deskriptive Analyse der Transfusionsfreiheit dargestellt, bei welcher nur die Patienten einbezogen wurden, die mindestens 24 Wochen beobachtet wurden.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Transfusionsfreiheit bei Patienten, die mindestens 24 Wochen beobachtet wurden, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021		
Anzahl Personen im Behandlungsarm (N)	72	74
Personen mit ≥ 24 -Wochen Auswertungsperiode (n1)	39	21
Personen ohne Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen n (n/n1)	13 (33,3)	11 (52,4)
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022		
Anzahl Personen im Behandlungsarm (N)	73	75
Personen mit ≥ 24 -Wochen Auswertungsperiode (n2)	45	25
Personen ohne Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen n (n/n2)	11 (24,4)	9 (36,0)
N: Anzahl		

Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 hatten 45 von 73 Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm eine mindestens 24 Wochen lange Auswertungsperiode für eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen. 24,4 % der Patienten erreichten keine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen. Im Placebo + Azacitidin-Arm hatten 25 von 75 Teilnehmern eine mindestens 24-wöchige Auswertungsperiode, wobei 36 % der Patienten keine Transfusionsfreiheit erreichte.

Zum Datenschnitt vom 18.03.2021 hatten 39 von 72 Teilnehmern im Ivosidenib + Azacitidin-Arm eine mindestens 24 Wochen lange Auswertungsperiode für eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen. 33,3 % dieser Patienten erreichten keine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen. Im Placebo + Azacitidin-Arm hatten 21 von 74 Patienten eine mindestens 24-wöchige Auswertungsperiode, von diesen erreichte mehr als die Hälfte keine Transfusionsfreiheit (52,4 %).

Auch diese Analysen zeigen für beide Datenschnitte konsistente Vorteile für Ivosidenib im Vergleich zum Kontroll-Arm. Dies unterstreicht die Vorteile für Ivosidenib in den primären Analysen zur Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.5 Infektionen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Infektionen

Studie	Operationalisierung
AGILE	<p>Der Wirksamkeitsendpunkt Infektionen wird über die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen im Rahmen der Sicherheitsanalysen ausgewertet. Für die Sicherheitsanalysen wird die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Diese entspricht im Wesentlichen der ITT-Population. Die Sicherheitsanalyse umfasst nur unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) berichtet wurden.</p> <p>TEAE sind alle UE, die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder sich verschlimmerten. Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Wörterbuch Version 23.1 nach Systemorganklassen (SOC) und/oder bevorzugten Bezeichnungen (PT) kategorisiert. Der Schweregrad wurde auf der Grundlage der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03 eingestuft.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden im Rahmen des Dossiers die Zeiten von der Randomisierung bis zum Auftreten eines UE beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden post hoc Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven werden für jede Ereigniszeitanalyse dargestellt.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Operationalisierung
	In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Ergebnisse der Datenschnitte 18.03.2021 und 30.06.2022 berichtet.
AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; TEAE: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Infektionen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-39 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Infektionen im Rahmen der UE-Erhebung wurden anhand von MedDRA Version 23.1 kodiert und nach SOC und/oder PT kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Die Beobachtungsdauer war in der Interventionsgruppe länger als in der Vergleichsgruppe. Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein Ereignis zu beobachten, im Ivosidenib + Azacitidin-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurde im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc analysiert. Für die Analyse wurde die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Intervention oder Kontrolle) enthält. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. Im ersten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nutzenbewertungsverfahren zu Ivosidenib im Anwendungsgebiet der AML bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig (G-BA 2024b).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Infektionen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Jegliche Infektionen	50/71 (70,4 %)	1,7 [0,9; 4,6]	58/73 (79,5 %)	1,2 [0,7; 1,5]	0,67 [0,45; 0,99]	0,0409
Schwerwiegende Infektionen	28/71 (39,4 %)	19,3 [7,1; NE]	39/73 (53,4 %)	3,5 [1,6; 8,8]	0,56 [0,34; 0,93]	0,0243
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3)	35/71 (49,3 %)	6,0 [1,6; NE]	45/73 (61,6 %)	2,4 [1,3; 5,8]	0,70 [0,44; 1,10]	0,1232
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Jegliche Infektionen	53/72 (73,6 %)	1,8 [0,9; 4,9]	59/74 (79,7 %)	1,1 [0,7; 1,5]	0,68 [0,46; 0,99]	0,0446
Schwerwiegende Infektionen	30/72 (41,7 %)	19,7 [7,1; NE]	42/74 (56,8 %)	2,7 [1,5; 8,8]	0,54 [0,33; 0,87]	0,0113
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3)	37/72 (51,4 %)	7,1 [1,8; NE]	47/74 (63,5 %)	2,3 [1,3; 4,4]	0,69 [0,45; 1,08]	0,1030
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>d: Erhebung basiert auf der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für jegliche Infektionen um 33 % (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,45; 0,99], p-Wert: 0,0409) und für schwerwiegende Infektionen um 44 % (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,34; 0,93], p-Wert: 0,0243). Für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin.

Auch zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigte sich unter Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für jegliche Infektionen um 32 % (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,46; 0,99], p-Wert: 0,0446) und für schwerwiegende Infektionen um 46 % (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,87], p-Wert: 0,0113). Für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen sind in Abbildung 8 bis Abbildung 13 dargestellt.

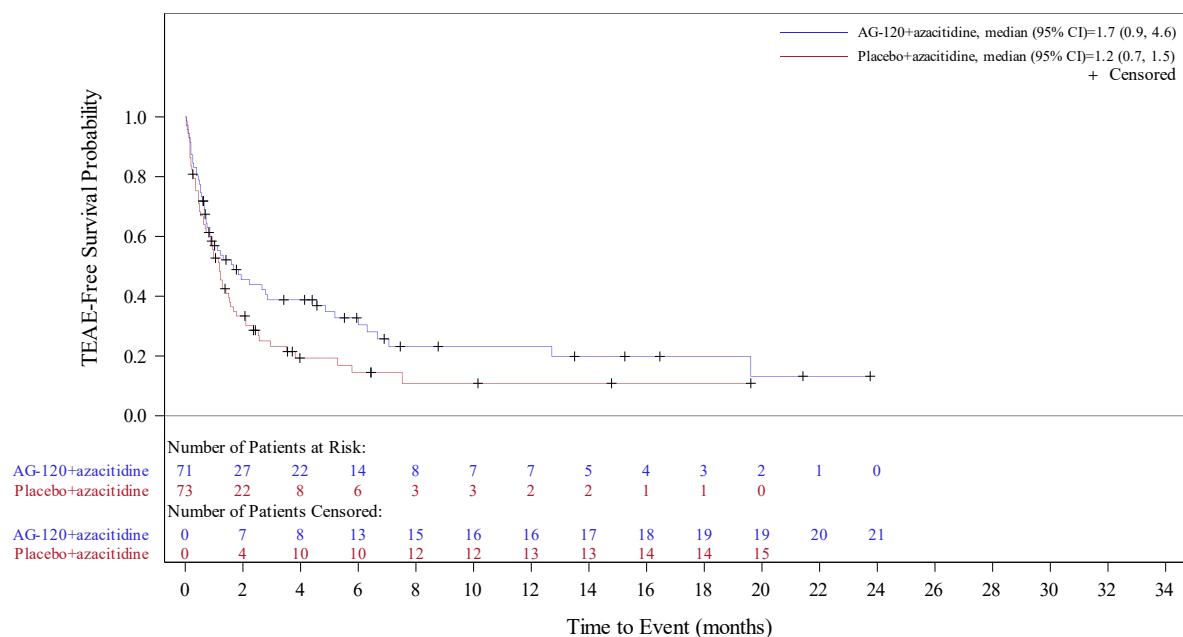


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für jegliche Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

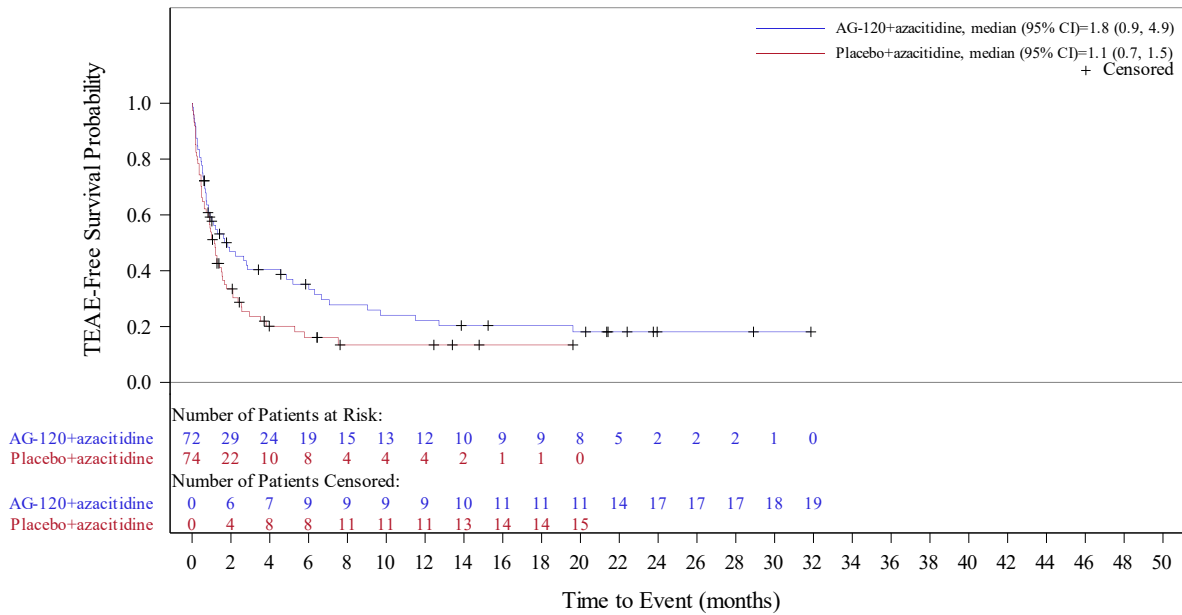


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für jegliche Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

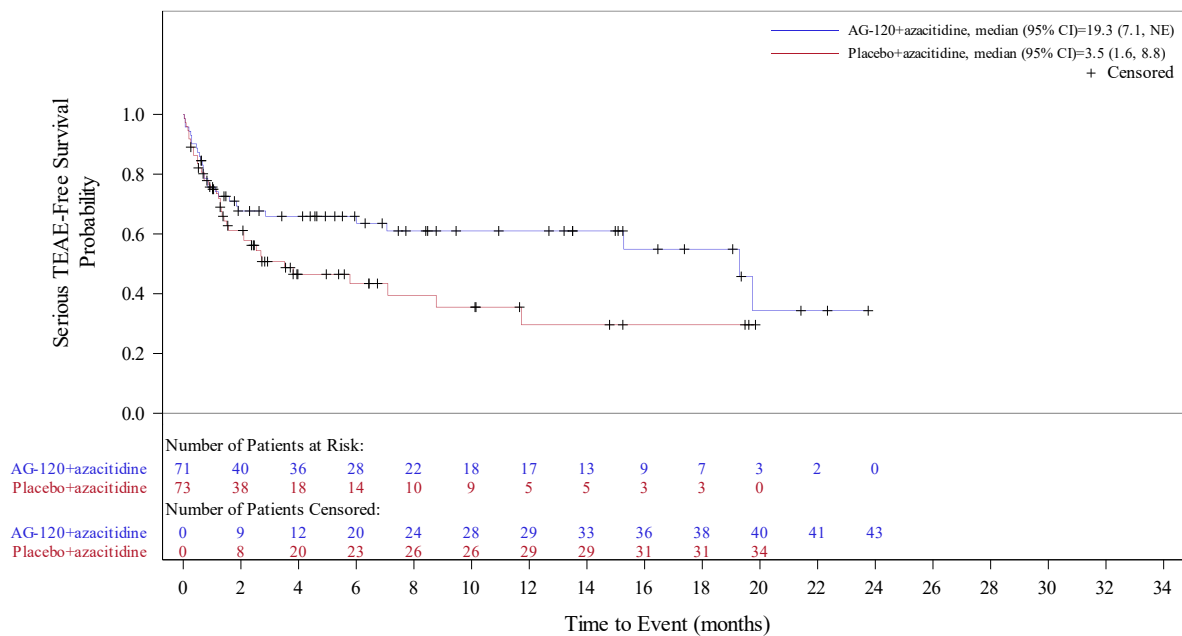


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

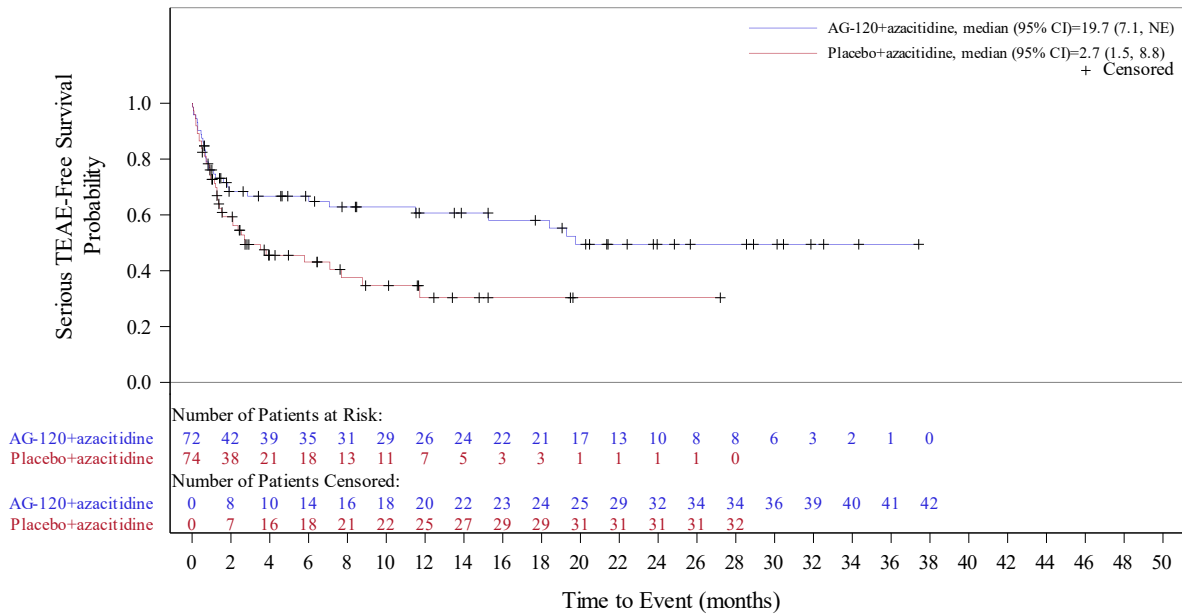


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

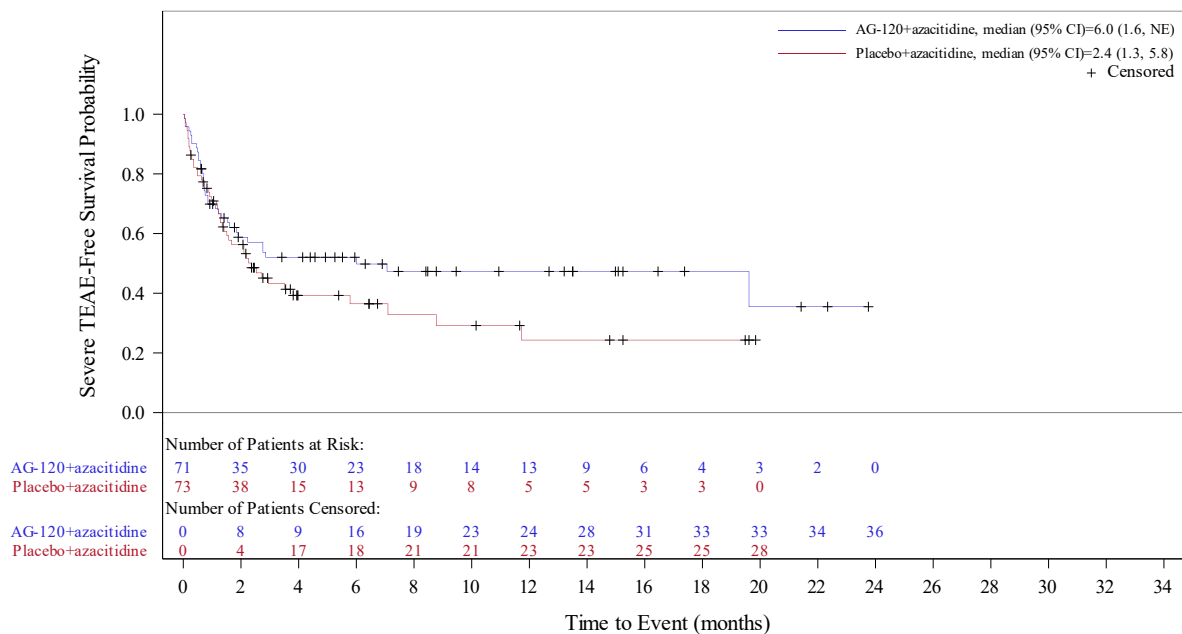


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

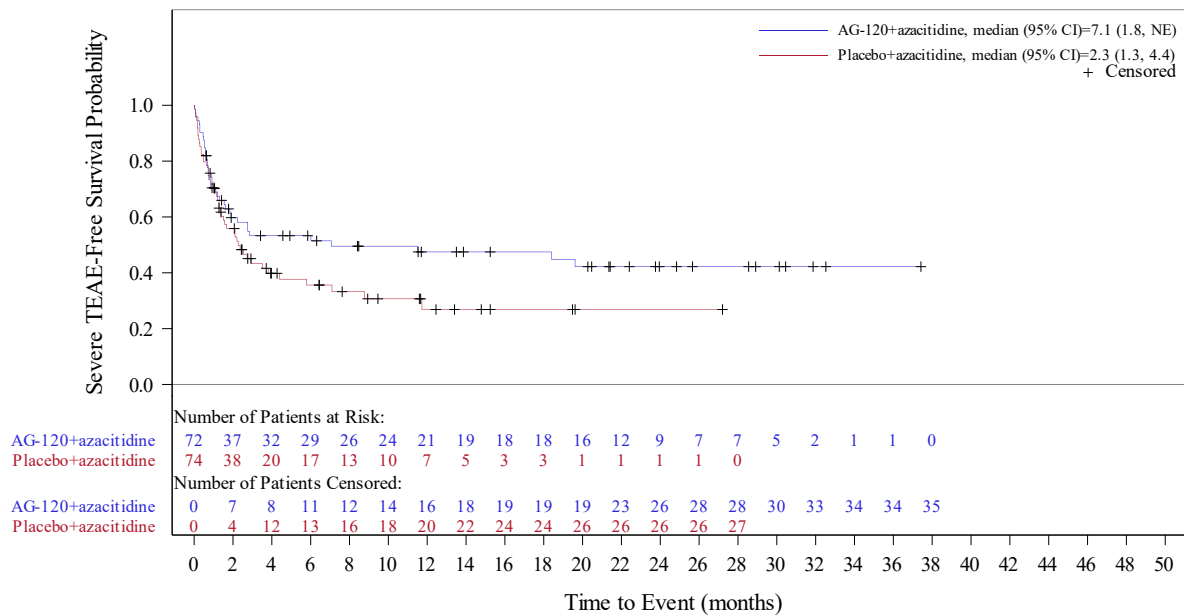


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
AGILE	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus (Aaronson et al. 1993). Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung an Tag 1 sowie an Tag 15 (± 3 Tage) der ersten beiden Zyklen (Woche 1 und 3 sowie Woche 5 und 7), an Tag 1 (± 7 Tage) der ungeraden Zyklen (Woche 9, 17, 25 usw.), beim Ende der Behandlung und 4 Wochen nach der Behandlung statt. Nach Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor wurden keine Bewertungen mehr durchgeführt.</p> <p>Zur Bewertung der Symptomatik werden im vorliegenden Dossier die drei Symptomskalen und die fünf Einzelsymptome herangezogen. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also ein höherer Wert eine Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Da bei der vorliegenden Erkrankung das Therapieziel primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist und Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vorliegen, stellen Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung die für die Nutzenbewertung geeignetste Operationalisierung dar. Als klinisch und methodisch sinnvolle Operationalisierung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Skalenspannweite (entsprechend 10 Punkten) betrachtet.</p> <p>Die Auswertung der Verschlechterung der Symptomatik erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) unter Berücksichtigung des Baseline-Werts des EORTC QLQ-C30, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Patienten ohne Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 werden zum Datenschnitt, zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder zum Datum des Studienabbruchs zensiert. Tod wird nicht als Ereignis berücksichtigt. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Der für die Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 18.03.2021.</p>
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AGILE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-42 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Krankheitssymptomatik, erhoben mit EORTC QLQ-C30, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE. Die Verblindung der Patienten ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt, wobei nur Patienten berücksichtigt werden konnten, für die zu Studienbeginn eine Erhebung des Instruments vorlag. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

In Tabelle 4-43 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei $\geq 70\%$. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Bei der AML handelt es sich um eine sehr aggressiv verlaufende Erkrankung. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Ivosidenib + Azacitidin zeigen einen eindeutigen und erheblichen Vorteil gegenüber Placebo + Azacitidin. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die Patienten durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin länger in der Lage sind, die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen, wodurch sowohl die unterschiedlichen Rücklaufquoten der Arme erklärt werden können als auch der klinische Vorteil durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin weiter unterstrichen wird. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätspunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt des gemessenen Gesundheitszustands zu bewerten.

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30

Zeitpunkt	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)	
	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)
Studienbeginn	69/72 (95,8)	69/71 (97,2)	66/74 (89,2)	66/73 (90,4)
Zyklus 1 Tag 15	59/72 (81,9)	59/71 (83,1)	57/74 (77,0)	57/71 (80,3)
Zyklus 2 Tag 1	54/72 (75,0)	54/65 (83,1)	56/74 (75,7)	56/65 (86,2)
Zyklus 2 Tag 15	47/72 (65,3)	47/61 (77,0)	43/74 (58,1)	43/60 (71,7)
Zyklus 3 Tag 1	50/72 (69,4)	50/60 (83,3)	37/74 (50,0)	37/57 (64,9)
Zyklus 5 Tag 1	41/72 (56,9)	41/55 (74,5)	25/74 (33,8)	25/43 (58,1)
Zyklus 7 Tag 1	32/72 (44,4)	32/47 (68,1)	17/74 (23,0)	17/32 (53,1)
Zyklus 9 Tag 1	26/72 (36,1)	26/40 (65,0)	14/74 (18,9)	14/27 (51,9)
Zyklus 11 Tag 1	24/72 (33,3)	24/35 (68,6)	10/74 (13,5)	10/21 (47,6)
Zyklus 13 Tag 1	18/72 (25,0)	18/32 (56,3)	5/74 (6,8)	5/18 (27,8)
Zyklus 15 Tag 1	20/72 (27,8)	20/29 (69,0)	5/74 (6,8)	5/14 (35,7)
Zyklus 17 Tag 1	15/72 (20,8)	15/24 (62,5)	4/74 (5,4)	4/11 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	12/72 (16,7)	12/21 (57,1)	3/74 (4,1)	3/9 (33,3)
Zyklus 21 Tag 1	9/72 (12,5)	9/18 (50,0)	0/74 (0)	0/7 (0)
Zyklus 23 Tag 1	5/72 (6,9)	5/15 (33,3)	0/74 (0)	0/6 (0)
Zyklus 25 Tag 1	2/72 (2,8)	2/13 (15,4)	0/74 (0)	0/5 (0)
Zyklus 27 Tag 1	1/72 (1,4)	1/8 (12,5)	0/74 (0)	0/5 (0)
Zyklus 31 Tag 1	1/72 (1,4)	1/4 (25,0)	0/74 (0)	0/3 (0)
Zyklus 33 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/3 (0)
Zyklus 35 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/0
Behandlungsende	19/72 (26,4)	19/53 (35,8)	25/74 (33,8)	25/68 (36,8)
Safety Follow-Up	8/72 (11,1)	8/26 (30,8)	11/74 (14,9)	11/30 (36,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)	
	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)
a: Anzahl an Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden und den Fragebogen ausfüllten (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)				
b: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren (mit Todesdatum oder Datum des letzten Kontakts vor der geplanten Bewertung)				
AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; N: Anzahl				

In Tabelle 4-44 sind Auswertungen für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte der Skalenspannweite dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
EORTC QLQ-C30 – Fatigue					
42/72 (58,3 %)	1,1 [0,7; 2,1]	46/74 (62,2 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,81 [0,51; 1,26]	0,3428
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen					
37/72 (51,4 %)	1,5 [1,0; 16,7]	33/74 (44,6 %)	1,5 [1,0; 13,4]	1,04 [0,64; 1,70]	0,8747
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen					
37/72 (51,4 %)	2,3 [1,6; 10,1]	34/74 (45,9 %)	1,9 [1,2; 4,3]	0,91 [0,56; 1,47]	0,6893
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe					
30/72 (41,7 %)	21,5 [1,1; NE]	32/74 (43,2 %)	2,2 [1,5; 5,6]	0,91 [0,54; 1,54]	0,7218
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit					
42/72 (58,3 %)	1,5 [1,0; 3,7]	33/74 (44,6 %)	4,0 [1,6; 6,2]	1,37 [0,85; 2,22]	0,1989
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust					
36/72 (50,0 %)	1,9 [1,0; NE]	39/74 (52,7 %)	1,4 [1,0; 2,1]	0,75 [0,46; 1,22]	0,2391
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung					
32/72 (44,4 %)	7,0 [1,6; 19,3]	37/74 (50,0 %)	1,4 [0,6; 3,8]	0,53 [0,31; 0,89]	0,0162
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö					
23/72 (31,9 %)	20,4 [7,7; NE]	25/74 (33,8 %)	6,2 [3,8; NE]	0,69 [0,38; 1,25]	0,2195

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war in der Studie AGILE für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm.

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bei der Skala Verstopfung um mindestens 10 Punkte um 47 % im Vergleich zum Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,31; 0,89], p-Wert: 0,0162).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

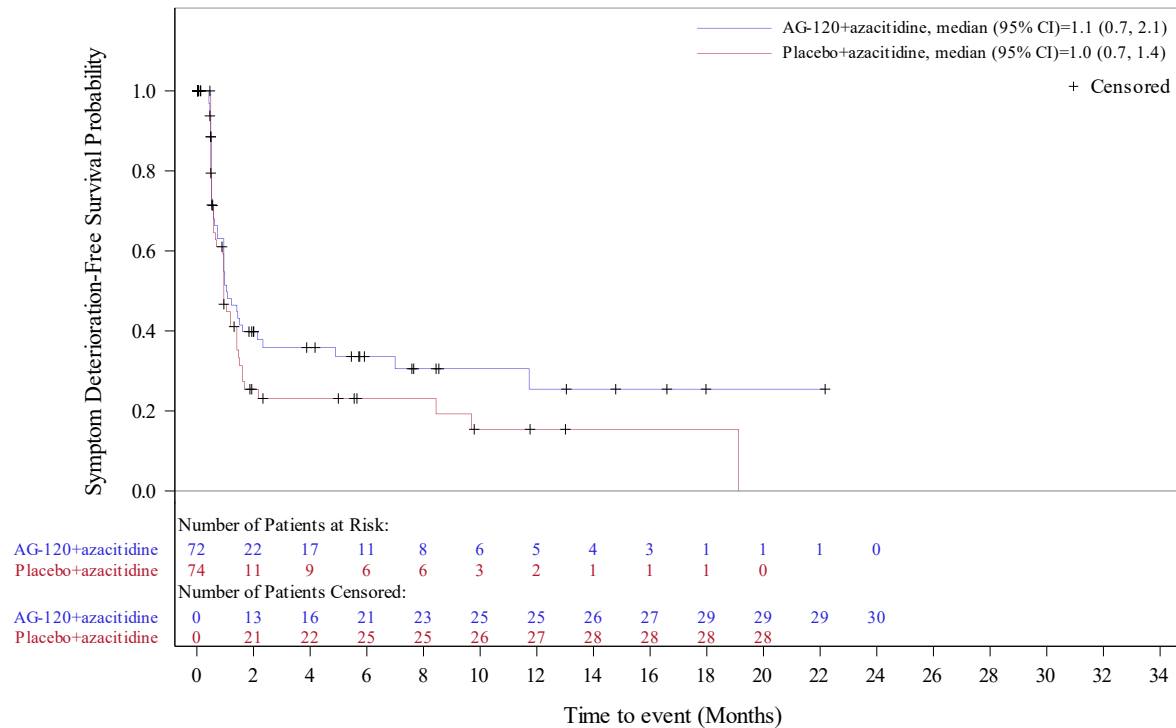


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

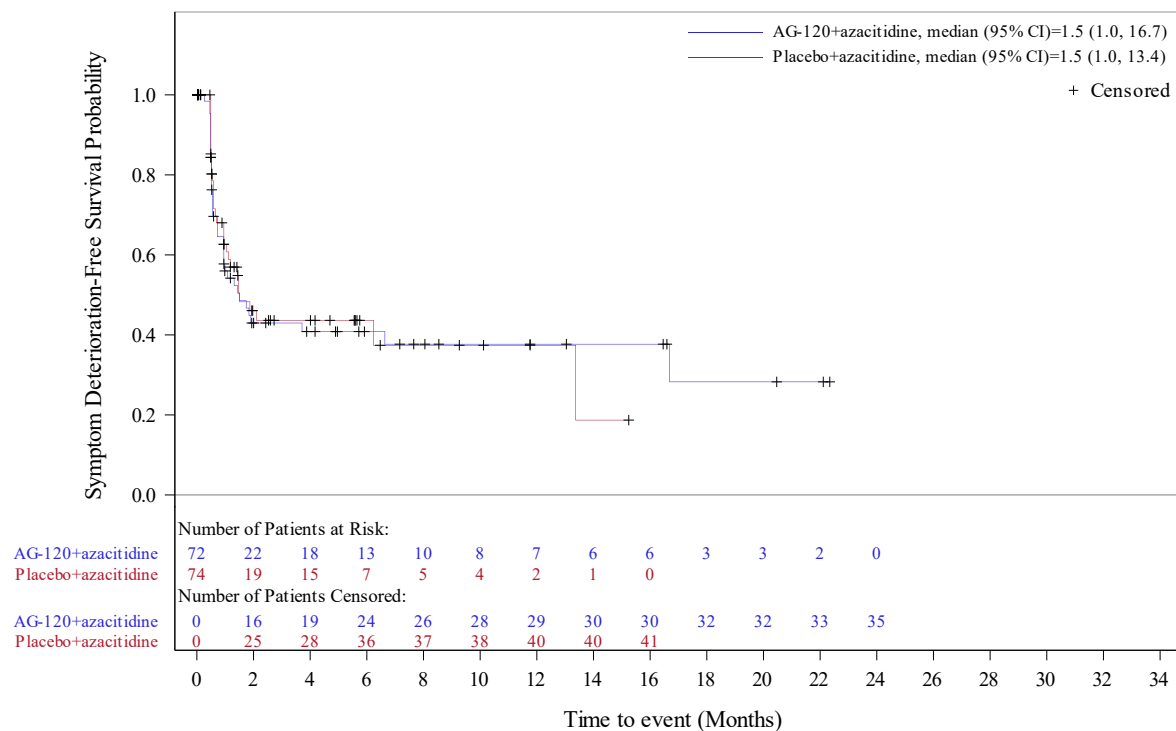


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

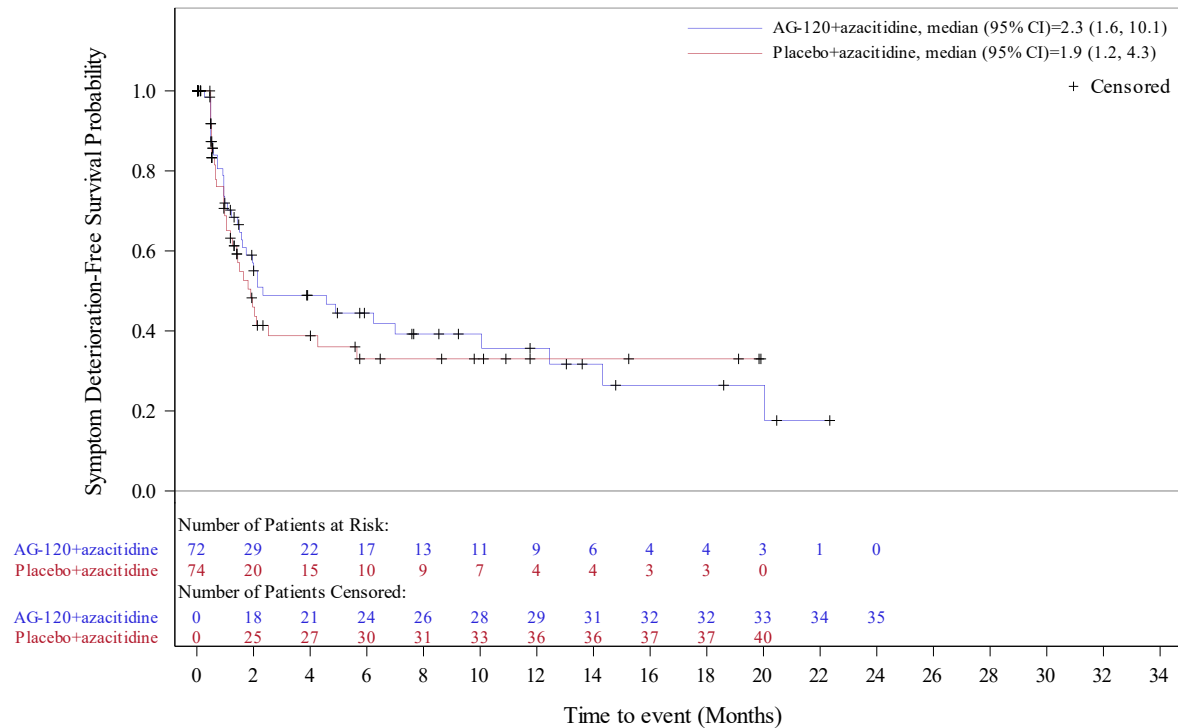


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schmerzen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

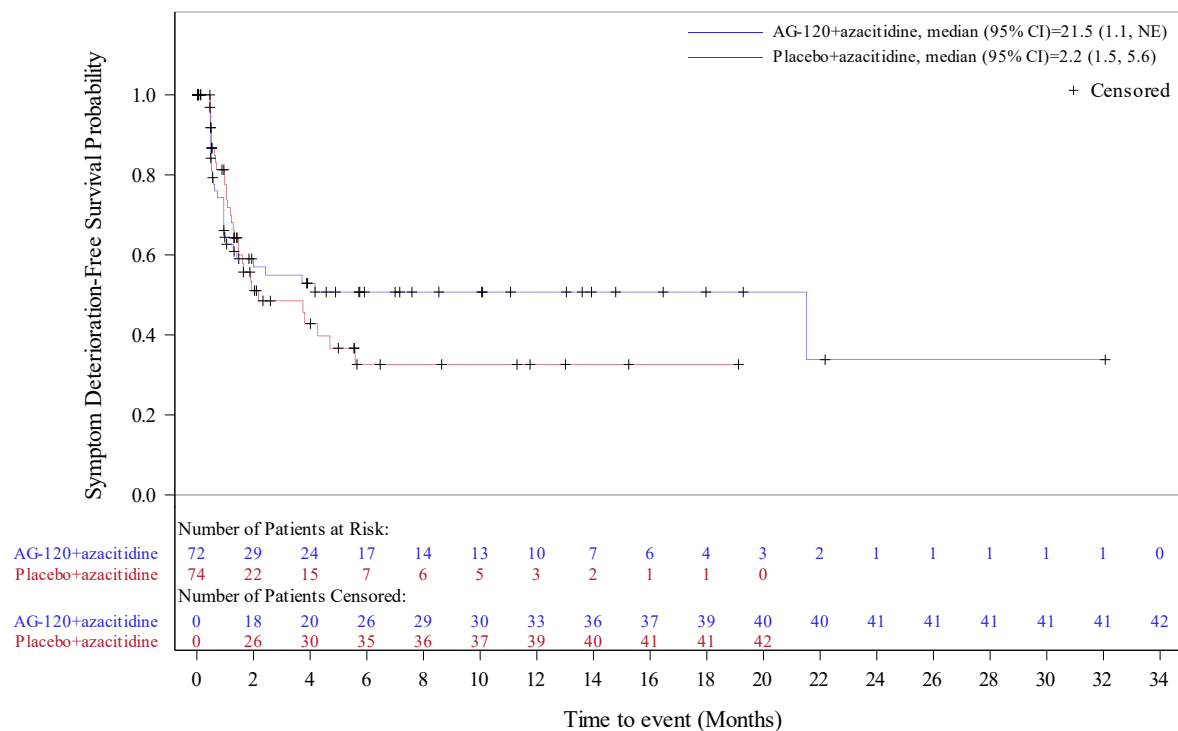


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

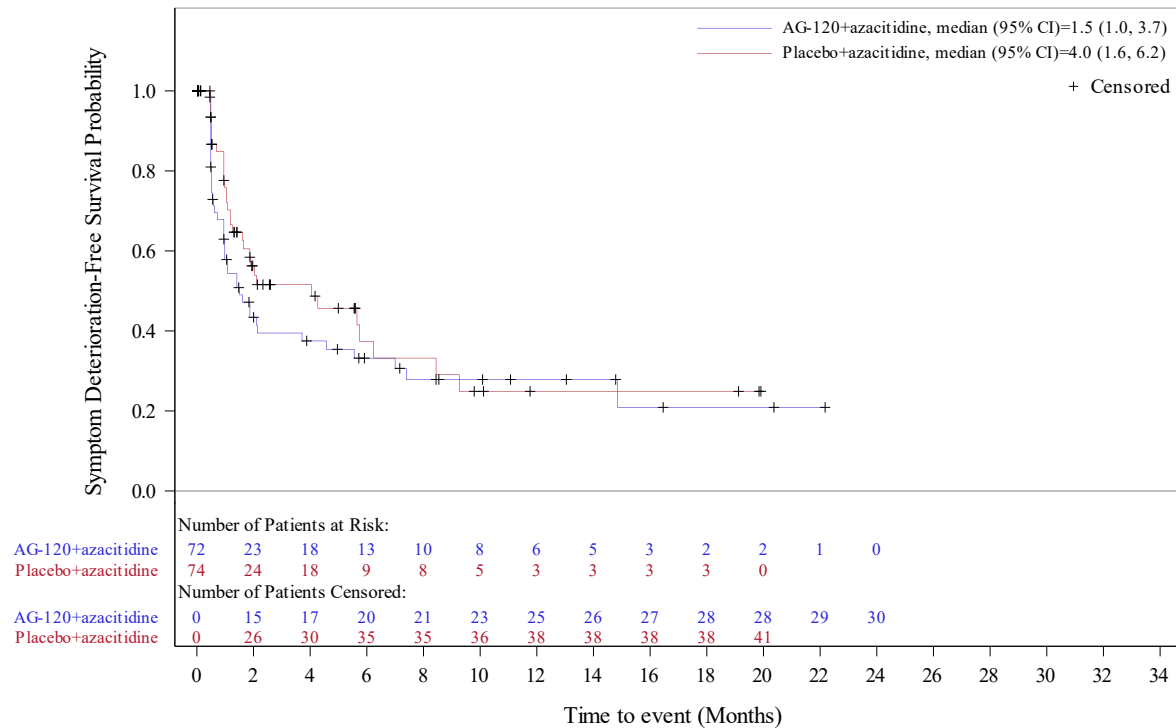


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

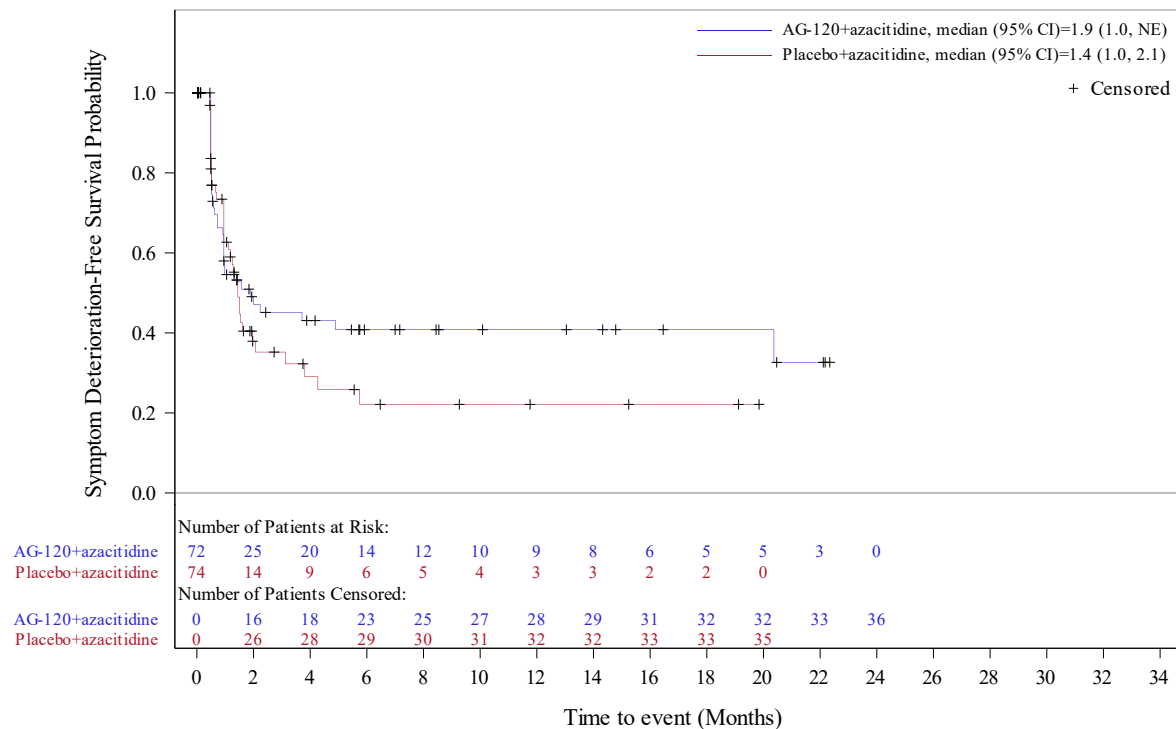


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

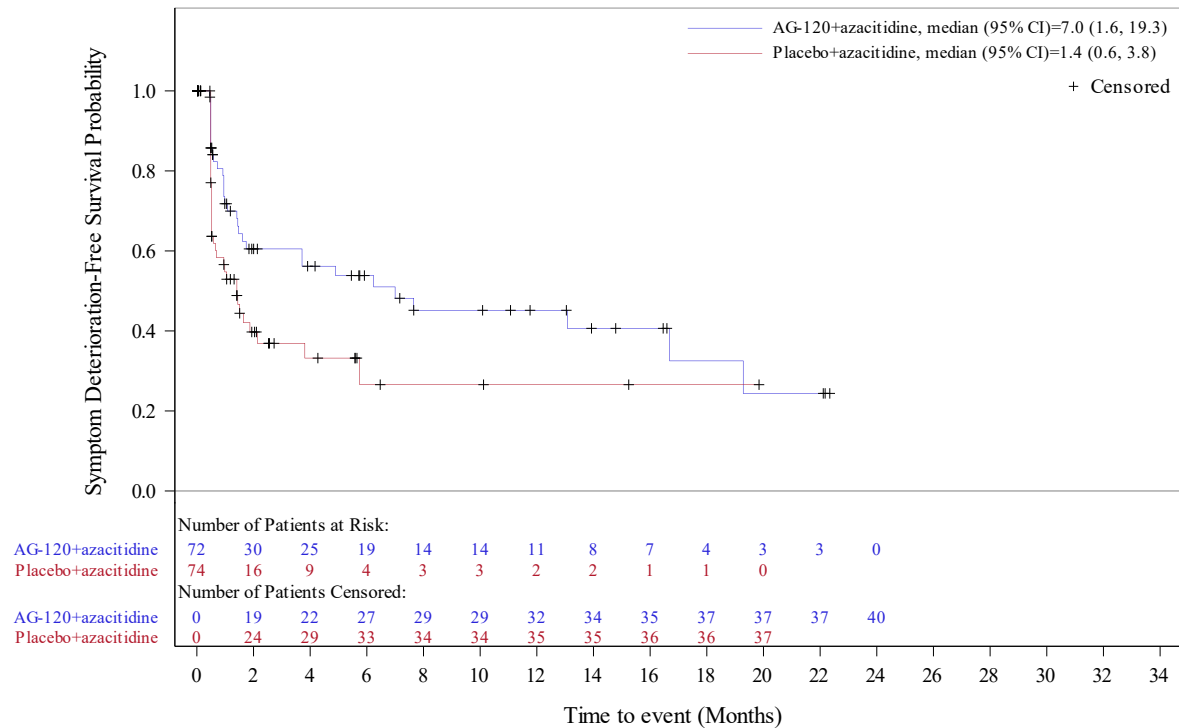


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Verstopfung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

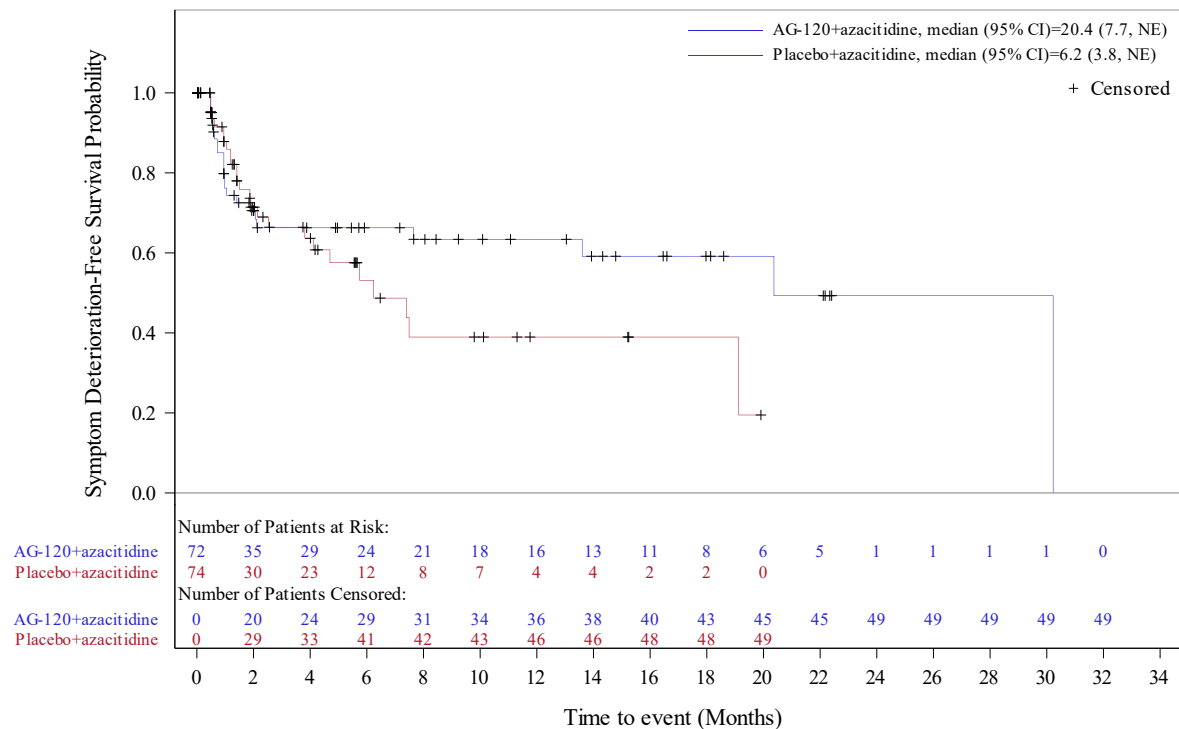


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Diarrhö zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) konnte gezeigt werden, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es unter längerfristiger Behandlung der Patienten mit Ivosidenib + Azacitidin in vielen Bereichen zu einer Verbesserung der Lebensqualität kommt. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Auch für die Symptomatik Fatigue zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Dies ist von besonderer Relevanz, da es sich bei Fatigue um eine der häufigsten und belastenden AML-assoziierten Symptomatiken handelt (DGHO 2025). Da es sich bei Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm handelt um eine Add-on Therapie, sind diese positiven Ergebnisse besonders hervorzuheben.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.7 Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
AGILE	Der von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life) entwickelte European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen (EQ-5D) ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes. Der Fragebogen umfasst einen deskriptiven Teil und die EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS), die den Gesundheitszustand darstellt. Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung an Tag 1 sowie am Tag 15 (\pm 3 Tage) der ersten beiden Zyklen (Woche 1 und 3 sowie Woche 5 und 7), am Tag 1 (\pm 7 Tage) der ungeraden Zyklen (Woche 9, 17, 25 usw.), beim Ende der Behandlung und 4 Wochen nach der Behandlung

Studie	Operationalisierung
	<p>statt. Nach Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor wurden keine Bewertungen mehr durchgeführt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird die EQ-5D VAS zur Bestimmung des Gesundheitszustands herangezogen. Die Skala der EQ-5D VAS reicht von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand). Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands wird dabei durch den Patienten selbst anhand der EQ-5D VAS vorgenommen. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also ein höherer Wert eine Verbesserung des Gesundheitszustandes.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Da bei der vorliegenden Erkrankung das Therapieziel primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist und Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vorliegen, stellen Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung die für die Nutzenbewertung geeignetste Operationalisierung dar. Als klinisch und methodisch sinnvolle Operationalisierung für den Endpunkt Gesundheitszustand wurden die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (Relevanzschwelle von 15 % des Skalenwerts entsprechend der Modulvorlage und dem aktuellen Methodenpapier „Allgemeine Methoden Version 8.0“ des IQWiG) betrachtet (IQWiG 2025).</p> <p>Die Auswertung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) unter Berücksichtigung des Baseline-Werts der EQ-5D VAS, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Patienten ohne Verschlechterung in der EQ-5D VAS werden zum Datenschnitt, zum Beginn einer nachfolgenden Krebsterapie oder zum Datum des Studienabbruchs zensiert. Tod wird nicht als Ereignis berücksichtigt. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Der für die Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 18.03.2021.</p>
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AGILE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-46 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE. Die Verblindung der Patienten ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt, wobei nur Patienten berücksichtigt werden konnten, für die zu Studienbeginn eine Erhebung des Instruments vorlag. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

In Tabelle 4-47 sind die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS dargestellt. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei $\geq 70\%$. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Bei der AML handelt es sich um eine sehr aggressiv verlaufende Erkrankung. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Ivosidenib + Azacitidin zeigen einen eindeutigen und erheblichen Vorteil gegenüber Placebo + Azacitidin. Dies lässt den Rückschluss anstellen, dass die Patienten durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin länger in der Lage, die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen, wodurch sowohl die unterschiedlichen Rücklaufquoten der Arme erklärt werden können als auch der klinische Vorteil durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin weiter unterstrichen wird. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätspunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt des gemessenen Gesundheitszustands zu bewerten.

In Tabelle 4-48 sind Auswertungen für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte des Skalenwerts dargestellt.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Zeitpunkt	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)	
	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)
Studienbeginn	68/72 (94,4)	68/71 (95,8)	66/74 (89,2)	66/73 (90,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)	
	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)
Zyklus 1 Tag 15	58/72 (80,6)	58/71 (81,7)	57/74 (77,0)	57/71 (80,3)
Zyklus 2 Tag 1	54/72 (75,0)	54/65 (83,1)	55/74 (74,3)	55/65 (84,6)
Zyklus 2 Tag 15	47/72 (65,3)	47/61 (77,0)	43/74 (58,1)	43/60 (71,7)
Zyklus 3 Tag 1	49/72 (68,1)	49/60 (81,7)	37/74 (50,0)	37/57 (64,9)
Zyklus 5 Tag 1	41/72 (56,9)	41/55 (74,5)	25/74 (33,8)	25/43 (58,1)
Zyklus 7 Tag 1	31/72 (43,1)	31/47 (66,0)	16/74 (21,6)	16/32 (50,0)
Zyklus 9 Tag 1	26/72 (36,1)	26/40 (65,0)	14/74 (18,9)	14/27 (51,9)
Zyklus 11 Tag 1	24/72 (33,3)	24/35 (68,6)	10/74 (13,5)	10/21 (47,6)
Zyklus 13 Tag 1	18/72 (25,0)	18/32 (56,3)	5/74 (6,8)	5/18 (27,8)
Zyklus 15 Tag 1	20/72 (27,8)	20/29 (69,0)	5/74 (6,8)	5/14 (35,7)
Zyklus 17 Tag 1	15/72 (20,8)	15/24 (62,5)	4/74 (5,4)	4/11 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	12/72 (16,7)	12/21 (57,1)	3/74 (4,1)	3/9 (33,3)
Zyklus 21 Tag 1	9/72 (12,5)	9/18 (50,0)	0/74 (0)	0/7 (0)
Zyklus 23 Tag 1	5/72 (6,9)	5/15 (33,3)	0/74 (0)	0/6 (0)
Zyklus 25 Tag 1	2/72 (2,8)	2/13 (15,4)	0/74 (0)	0/5 (0)
Zyklus 27 Tag 1	1/72 (1,4)	1/8 (12,5)	0/74 (0)	0/5 (0)
Zyklus 31 Tag 1	1/72 (1,4)	1/4 (25,0)	0/74 (0)	0/3 (0)
Zyklus 33 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/3 (0)
Zyklus 35 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/0
Behandlungsende	19/72 (26,4)	19/53 (35,8)	25/74 (33,8)	25/68 (36,8)
Safety Follow-Up	8/72 (11,1)	8/26 (30,8)	11/74 (14,9)	11/30 (36,7)
<p>a: Anzahl an Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden und den Fragebogen ausfüllten (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)</p> <p>b: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren (mit Todesdatum oder Datum des letzten Kontakts vor der geplanten Bewertung)</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; ITT: Intention to treat; N: Anzahl, VAS: Visuelle Analogskala</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
EQ-5D VAS					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
26/72 (36,1 %)	NE [1,9; NE]	35/74 (47,3 %)	1,7 [1,1; 8,4]	0,60 [0,35; 1,02]	0,0587
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 war die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mit dem EQ-5D VAS bei der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm.

Der EQ-5D VAS ist bei der Erfassung der Symptomatik von besonderer Bedeutung, da es sich um eine direkt vom Patienten berichtete Einschätzung des Gesundheitszustands handelt. Die AML ist eine äußerst aggressiv verlaufende Erkrankung mit schwerwiegender Krankheits-symptomatik und einer sehr schlechten Prognose. Dies führt bei den betroffenen Patienten zu einer starken physischen und psychischen Belastung. Daher ist eine Verlangsamung der Verschlechterung des patientenbewerteten Gesundheitszustands in dieser Indikation von besonders großer Bedeutung.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS sind in Abbildung 22 dargestellt.

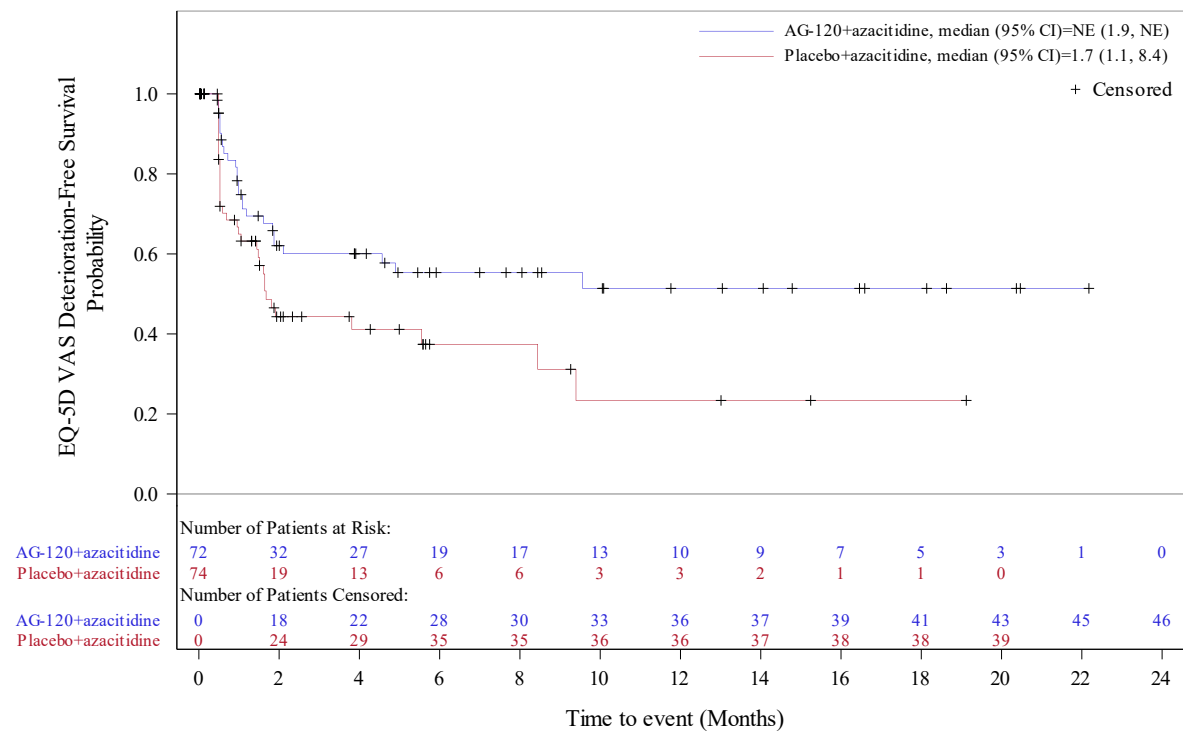


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
AGILE	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus (Aaronson et al. 1993). Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung an den Tagen 1 und 15 (\pm 3 Tage) der ersten beiden Zyklen (Woche 1 und 3 sowie Woche 5 und 7), an Tag 1 (\pm 7 Tage) der ungeraden Zyklen (Woche 9, 17, 25 usw.), beim Ende der Behandlung und 4 Wochen nach der Behandlung statt. Nach Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor wurden keine Bewertungen mehr durchgeführt.</p> <p>Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die fünf Funktionsskalen und die globale Skala für den Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also eine höhere Punktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Da bei der vorliegenden Erkrankung das Therapieziel primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist und Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vorliegen, stellen Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung die für die Nutzenbewertung geeignetste Operationalisierung dar. Als klinisch und methodisch sinnvolle Operationalisierung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Skalenspannweite (entsprechend 10 Punkten) betrachtet.</p> <p>Die Auswertung der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) unter Berücksichtigung des Baseline-Werts des EORTC QLQ-C30, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Patienten ohne Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 werden zum Datenschnitt, zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder zum Datum des Studienabbruchs zensiert. Tod wird nicht als Ereignis berücksichtigt. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die Analyse basiert auf der ITT-Population.</p> <p>Der für die Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 18.03.2021.</p>
<p>AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AGILE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-50 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit EORTC QLQ-C30, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE. Die Verblindung der Patienten ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt, wobei nur Patienten berücksichtigt werden konnten, für die zu Studienbeginn eine Erhebung des Instruments vorlag. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In Tabelle 4-51 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei $\geq 70\%$. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Bei der AML handelt es sich um eine sehr aggressiv verlaufene Erkrankung. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Ivosidenib + Azacitidin zeigen einen eindeutigen und erheblichen Vorteil gegenüber Placebo + Azacitidin. Dies lässt den Rückschluss anstellen, dass die Patienten durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

länger in der Lage, die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen, wodurch sowohl die unterschiedlichen Rücklaufquoten der Arme erklärt werden können als auch der klinische Vorteil durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin weiter unterstrichen wird. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätspunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt der gemessenen HRQoL zu bewerten.

In Tabelle 4-52 sind Auswertungen für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte der Skalenspannweite dargestellt.

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Zeitpunkt	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)	
	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)
Studienbeginn	69/72 (95,8)	69/71 (97,2)	66/74 (89,2)	66/73 (90,4)
Zyklus 1 Tag 15	59/72 (81,9)	59/71 (83,1)	57/74 (77,0)	57/71 (80,3)
Zyklus 2 Tag 1	54/72 (75,0)	54/65 (83,1)	56/74 (75,7)	56/65 (86,2)
Zyklus 2 Tag 15	47/72 (65,3)	47/61 (77,0)	43/74 (58,1)	43/60 (71,7)
Zyklus 3 Tag 1	50/72 (69,4)	50/60 (83,3)	37/74 (50,0)	37/57 (64,9)
Zyklus 5 Tag 1	41/72 (56,9)	41/55 (74,5)	25/74 (33,8)	25/43 (58,1)
Zyklus 7 Tag 1	32/72 (44,4)	32/47 (68,1)	17/74 (23,0)	17/32 (53,1)
Zyklus 9 Tag 1	26/72 (36,1)	26/40 (65,0)	14/74 (18,9)	14/27 (51,9)
Zyklus 11 Tag 1	24/72 (33,3)	24/35 (68,6)	10/74 (13,5)	10/21 (47,6)
Zyklus 13 Tag 1	18/72 (25,0)	18/32 (56,3)	5/74 (6,8)	5/18 (27,8)
Zyklus 15 Tag 1	20/72 (27,8)	20/29 (69,0)	5/74 (6,8)	5/14 (35,7)
Zyklus 17 Tag 1	15/72 (20,8)	15/24 (62,5)	4/74 (5,4)	4/11 (36,4)
Zyklus 19 Tag 1	12/72 (16,7)	12/21 (57,1)	3/74 (4,1)	3/9 (33,3)
Zyklus 21 Tag 1	9/72 (12,5)	9/18 (50,0)	0/74 (0)	0/7 (0)
Zyklus 23 Tag 1	5/72 (6,9)	5/15 (33,3)	0/74 (0)	0/6 (0)
Zyklus 25 Tag 1	2/72 (2,8)	2/13 (15,4)	0/74 (0)	0/5 (0)
Zyklus 27 Tag 1	1/72 (1,4)	1/8 (12,5)	0/74 (0)	0/5 (0)
Zyklus 31 Tag 1	1/72 (1,4)	1/4 (25,0)	0/74 (0)	0/3 (0)
Zyklus 33 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/3 (0)
Zyklus 35 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/0
Behandlungsende	19/72 (26,4)	19/53 (35,8)	25/74 (33,8)	25/68 (36,8)
Safety Follow-Up	8/72 (11,1)	8/26 (30,8)	11/74 (14,9)	11/30 (36,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)	
	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)	Rücklaufquote ITT (n ^a /N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) ^b (%)
a: Anzahl an Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden und den Fragebogen ausfüllten (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)				
b: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren (mit Todesdatum oder Datum des letzten Kontakts vor der geplanten Bewertung)				
AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; N: Anzahl				

Tabelle 4-52: Ergebnisse für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion					
45/72 (62,5 %)	1,0 [0,6; 1,9]	44/74 (59,5 %)	1,4 [1,0; 2,2]	1,13 [0,72; 1,77]	0,5967
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion					
43/72 (59,7 %)	1,1 [1,0; 1,6]	43/74 (58,1 %)	1,4 [1,1; 2,0]	1,05 [0,67; 1,63]	0,8429
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion					
40/72 (55,6 %)	1,4 [0,7; 7,0]	43/74 (58,1 %)	1,4 [1,0; 1,9]	0,84 [0,53; 1,34]	0,4680
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion					
33/72 (45,8 %)	9,9 [1,4; 15,7]	42/74 (56,8 %)	1,4 [1,0; 3,7]	0,58 [0,35; 0,96]	0,0327
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion					
44/72 (61,1 %)	1,0 [0,6; 1,5]	44/74 (59,5 %)	1,2 [0,7; 1,4]	1,11 [0,71; 1,73]	0,6519
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus					
42/72 (58,3 %)	1,3 [0,9; 2,1]	36/74 (48,6 %)	1,5 [1,0; 7,5]	1,11 [0,69; 1,78]	0,6587
a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.					
b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).					
c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).					
AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Skalenspannweite bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war in der Studie AGILE für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm.

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bei der Skala emotionale Funktion um mindestens 10 Punkte um 42 % im Vergleich zum Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,35; 0,96], p-Wert: 0,0327).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

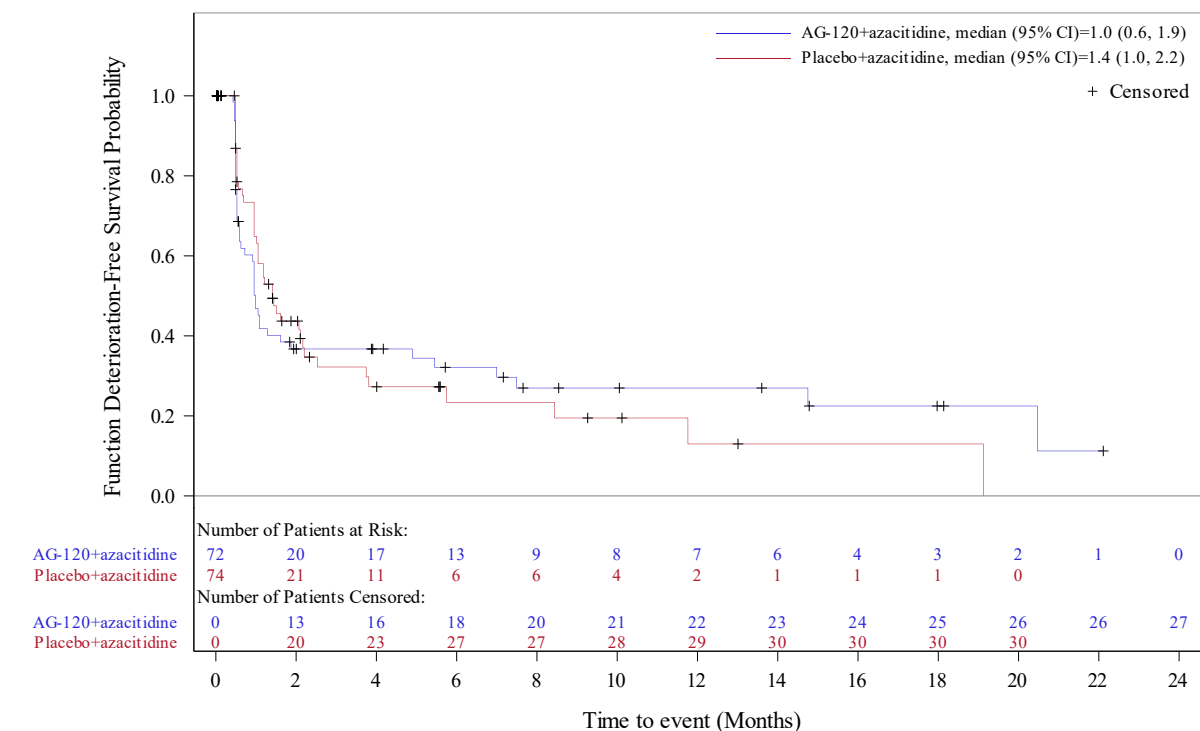


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

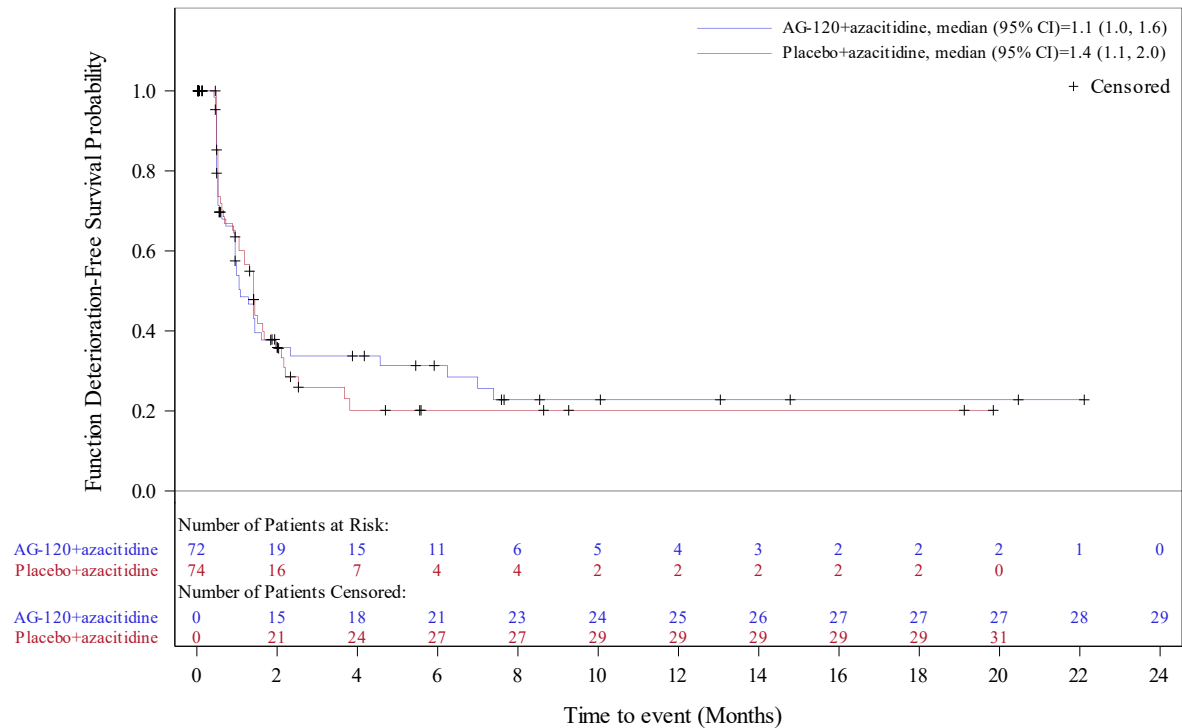


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

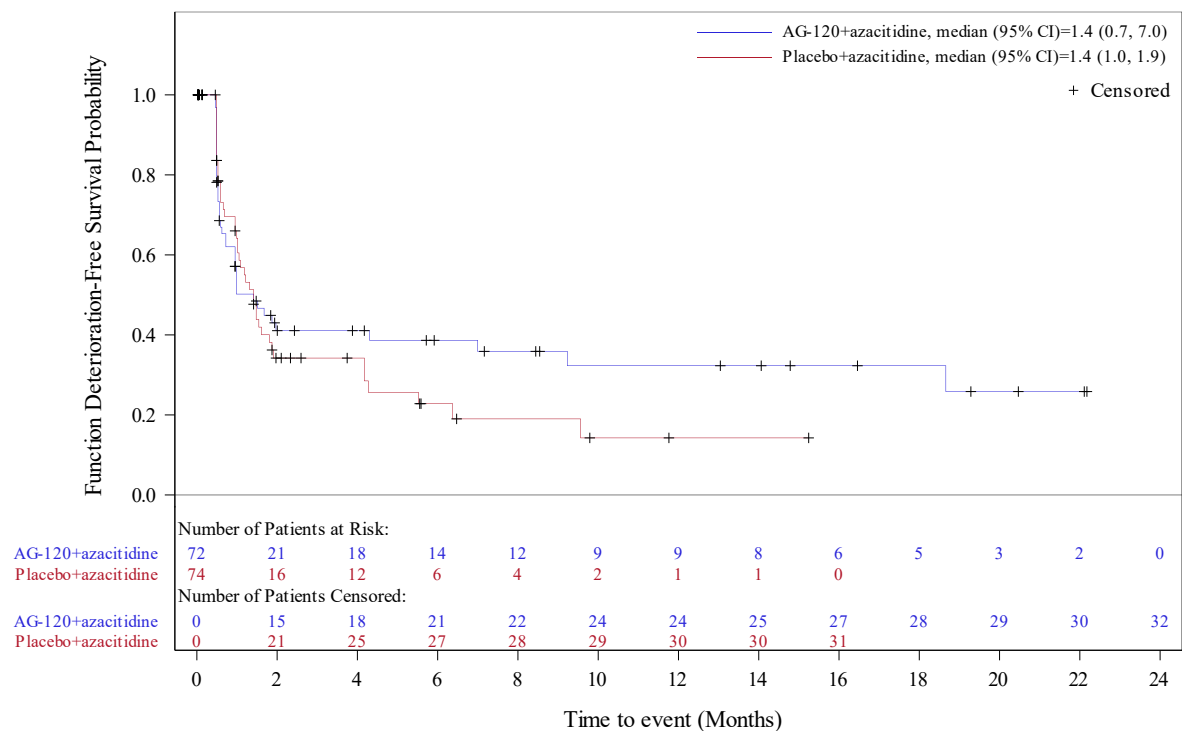


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

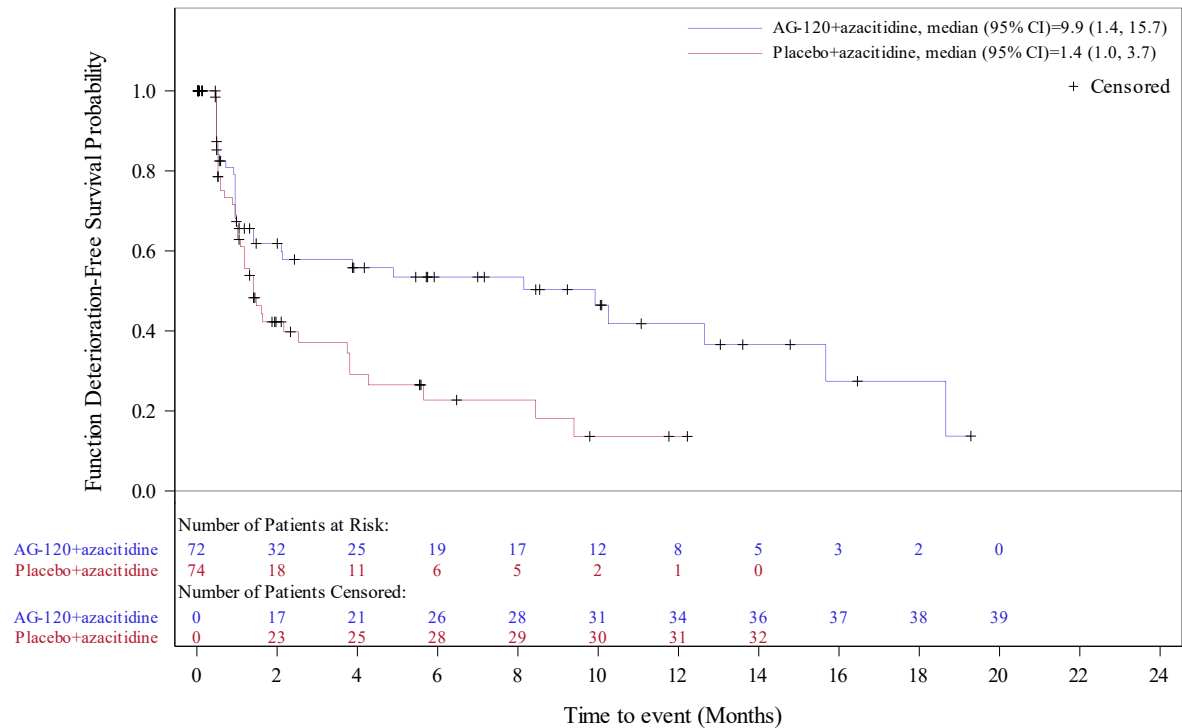


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

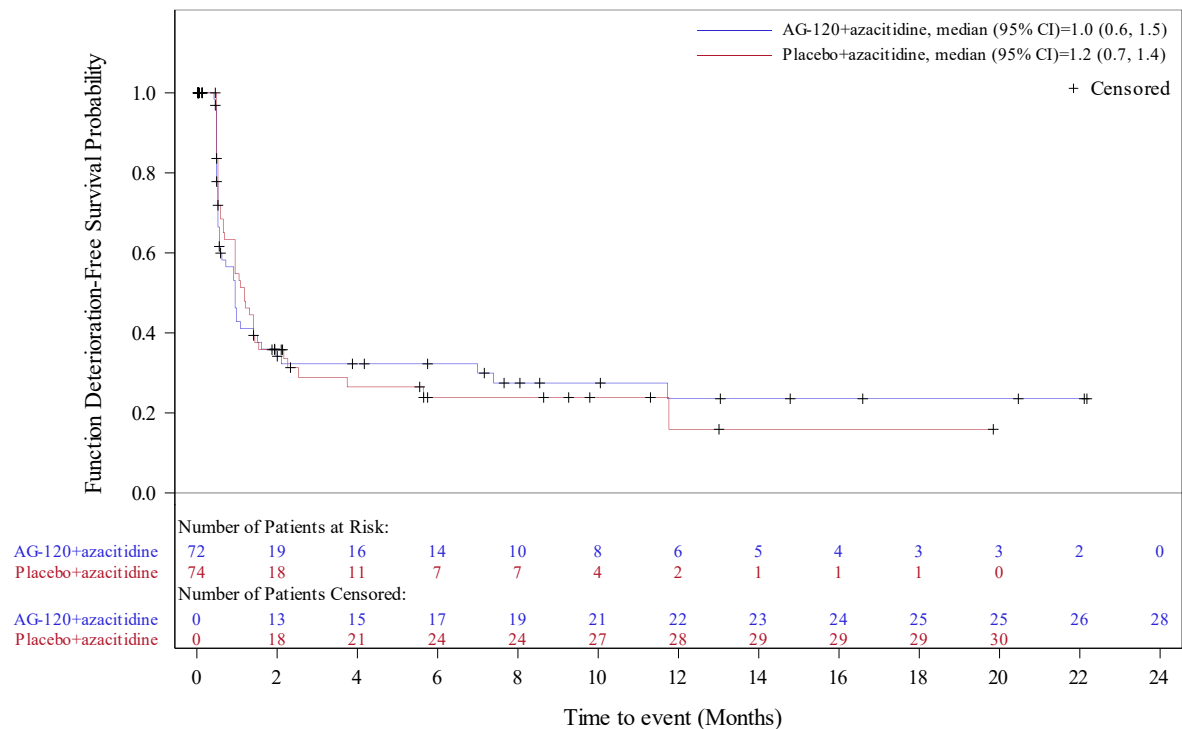


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

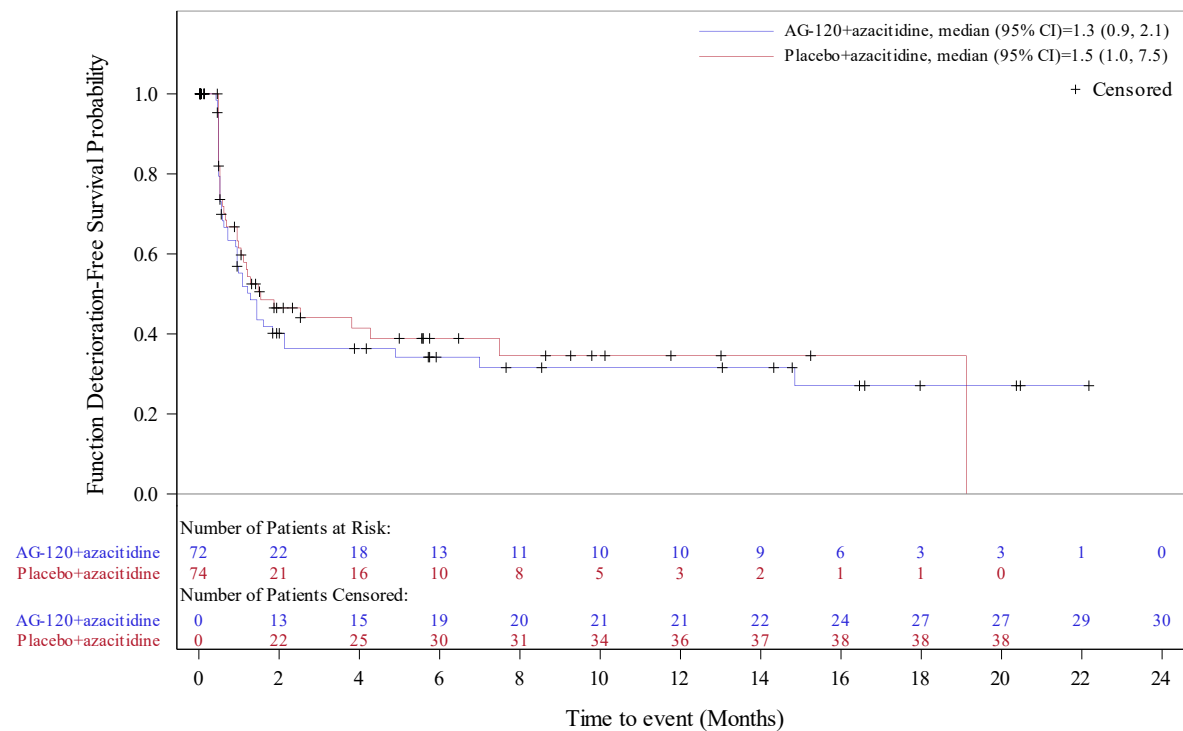


Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde gezeigt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Für die Skala Globaler Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
AGILE	<p>Für die Sicherheitsanalysen wird die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Diese entspricht im Wesentlichen der ITT-Population. Die Sicherheitsanalyse umfasst nur unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) berichtet wurden.</p> <p>TEAE sind alle UE, die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder sich verschlimmerten. Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Wörterbuch Version 23.1 nach Systemorganklassen (SOC) und/oder bevorzugten Bezeichnungen (PT) kategorisiert. Der Schweregrad wurde auf der Grundlage der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03 eingestuft.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden im Rahmen des Dossiers die Zeiten von der Randomisierung bis zum Auftreten eines UE beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden post hoc Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven werden für jede Ereigniszeitanalyse dargestellt.</p> <p>Die UE werden im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • Schwere UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führen <p>UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, werden zusätzlich ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, umfassen den PT „Progression einer Erkrankung“ aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“.</p> <p>Für die Kategorien UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, erfolgte zusätzlich eine Auswertung auf Ebene der SOC und PT entsprechend der Vorgaben der Modulvorlage.</p> <p>Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der UE, die zum Tod führen (auch nach SOC und PT).</p> <p><u>Methodik:</u> Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells</p>

Studie	Operationalisierung
	(Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Ergebnisse der Datenschnitte 18.03.2021 und 30.06.2022 berichtet.
AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-54 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

UE wurden anhand von MedDRA Version 23.1 kodiert und nach SOC und/oder PT kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Die Beobachtungsdauer war in der Interventionsgruppe länger als in der Vergleichsgruppe. Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten, im Ivosidenib + Azacitidin-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurde im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc analysiert. Für die Analyse wurde die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Intervention oder Kontrolle) enthält. Es

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Ivosidenib im Anwendungsgebiet der AML bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ebenfalls als niedrig (G-BA 2024b).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
70/71 (98,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	73/73 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,97 [0,65; 1,45]	0,8968
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
49/71 (69,0 %)	1,6 [0,6; 2,8]	60/73 (82,2 %)	1,4 [1,1; 1,7]	0,74 [0,50; 1,11]	0,1481
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
66/71 (93,0 %)	0,5 [0,3; 0,7]	69/73 (94,5 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,84 [0,58; 1,21]	0,3371
UE, die zum Therapieabbruch führen					
23/71 (32,4 %)	20,7 [17,0; NE]	20/73 (27,4 %)	NE [10,8; NE]	0,93 [0,49; 1,76]	0,8228
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
70/71 (98,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	73/73 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,97 [0,65; 1,45]	0,8968
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
49/71 (69,0 %)	1,6 [0,6; 2,8]	60/73 (82,2 %)	1,4 [1,1; 1,7]	0,74 [0,50; 1,11]	0,1481
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
66/71 (93,0 %)	0,5 [0,3; 0,7]	69/73 (94,5 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,84 [0,58; 1,21]	0,3371
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
23/71 (32,4 %)	20,7 [17,0; NE]	20/73 (27,4 %)	NE [10,8; NE]	0,93 [0,49; 1,76]	0,8228
UE, die zum Tod führen					
10/71 (14,1 %)	–	21/73 (28,8 %)	–	–	–
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
71/72 (98,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	74/74 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,92 [0,62; 1,37]	0,6786

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
51/72 (70,8 %)	1,6 [0,7; 3,2]	62/74 (83,8 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,72 [0,48; 1,06]	0,0954
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
66/72 (91,7 %)	0,5 [0,4; 0,7]	71/74 (95,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,81 [0,56; 1,17]	0,2562
UE, die zum Therapieabbruch führen					
26/72 (36,1 %)	NE [19,2; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [10,8; NE]	0,90 [0,48; 1,67]	0,7311
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
71/72 (98,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	74/74 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,92 [0,62; 1,37]	0,6786
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
51/72 (70,8 %)	1,6 [0,7; 3,2]	62/74 (83,8 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,72 [0,48; 1,06]	0,0954
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
66/72 (91,7 %)	0,5 [0,4; 0,7]	71/74 (95,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,81 [0,56; 1,17]	0,2562
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
26/72 (36,1 %)	NE [19,2; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [10,8; NE]	0,90 [0,48; 1,67]	0,7311
UE, die zum Tod führen					
11/72 (15,3 %)	–	23/74 (31,1 %)	–	–	–
a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.					
b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).					
c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).					
AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 traten in der Studie AGILE UE in beiden Behandlungsgruppen mit etwa gleicher Häufigkeit auf (Ivosidenib + Azacitidin: 98,6 %; Placebo + Azacitidin: 100 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines UE war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,65; 1,45], p-Wert:0,8968). Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm traten UE bei 98,6 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 100 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,62; 1,37], p-Wert: 0,6786). Die Analysen der UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 in der Studie AGILE im Ivosidenib + Azacitidin-Arm geringer (69,0 %) als im Placebo + Azacitidin-Arm (82,2 %). Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,50; 1,11], p-Wert: 0,1481). Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm traten SUE bei 70,8 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 83,8 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,48; 1,06], p-Wert: 0,0954). Die Analysen der SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 traten in der Studie AGILE schwere UE (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) in beiden Behandlungsgruppen mit etwa gleicher Häufigkeit auf (Ivosidenib + Azacitidin: 93,0 %; Placebo + Azacitidin: 94,5 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,58; 1,21], p-Wert: 0,3371). Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm traten schwere UE bei 91,7 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 95,9 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,56; 1,17], p-Wert: 0,2562). Die Analysen der schweren UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Der Anteil der Patienten, die die Therapie mit einem der Studienpräparate aufgrund von UE abbrachen, lag in der Studie AGILE zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei 32,4 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 27,4 %. Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,49; 1,76], p-Wert: 0,8228). Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm brachen 36,1 % der Patienten und im Placebo + Azacitidin-Arm die brachen 28,4 % der Patienten die Therapie mit einem der Studienpräparate aufgrund von UE ab (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,48; 1,67], p-Wert: 0,7311). Die Analysen der UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Die Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit einem UE, das zum Tod führt, lag in der Studie AGILE zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei 14,1 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 28,8 %. Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm hatten 15,3 % der Patienten und im Placebo + Azacitidin-Arm 31,1 % der Patienten ein UE, das zum Tod führt. Die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin zeigt damit im Vergleich zur Azacitidin Monotherapie ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE sowohl im Ivosidenib + Azacitidin-Arm als auch im Placebo + Azacitidin-Arm ähnlich. UE, die zum Tod führen, wurden in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

halbiert. Darüber hinaus berichteten in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin weniger Patienten über SUE als in der Gruppe Placebo + Azacitidin.

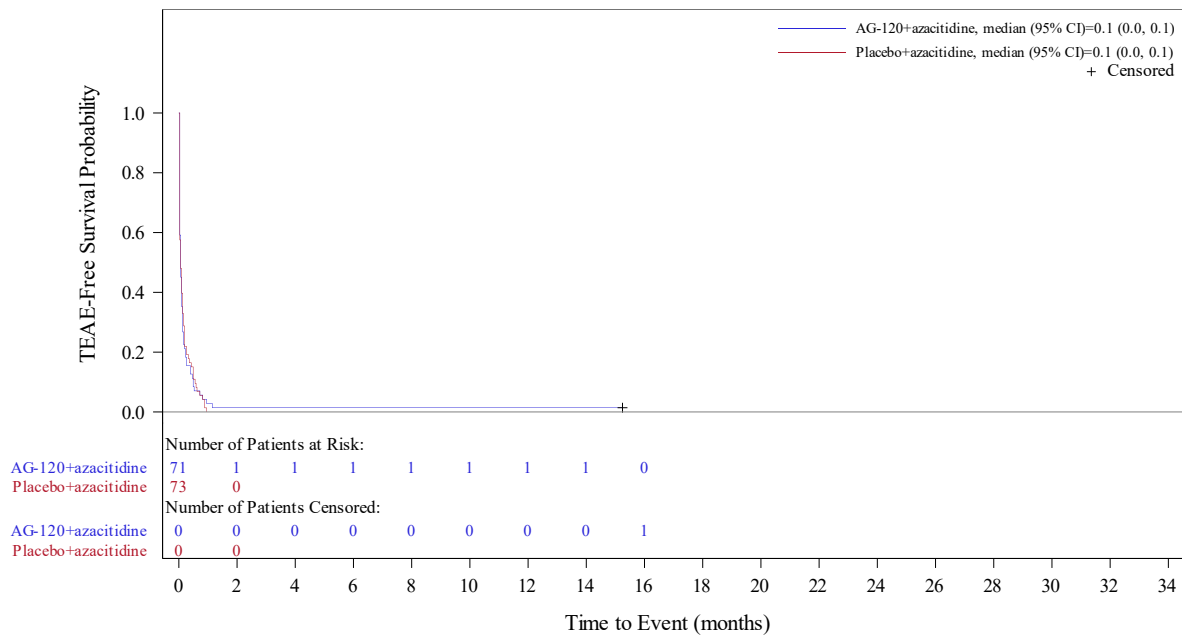


Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

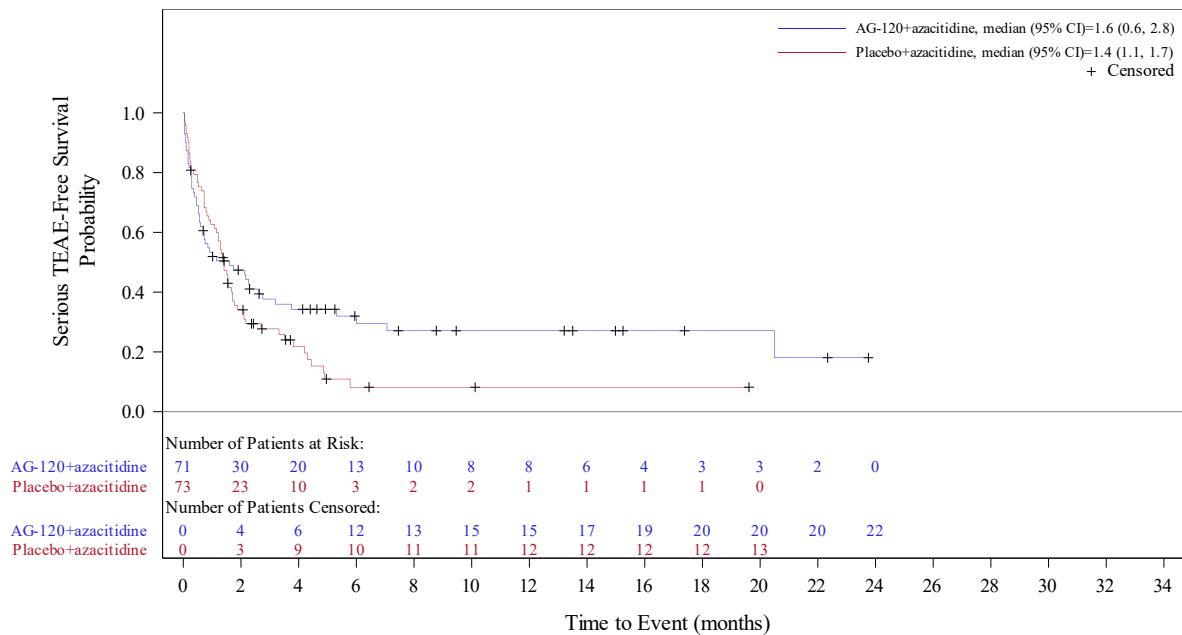


Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

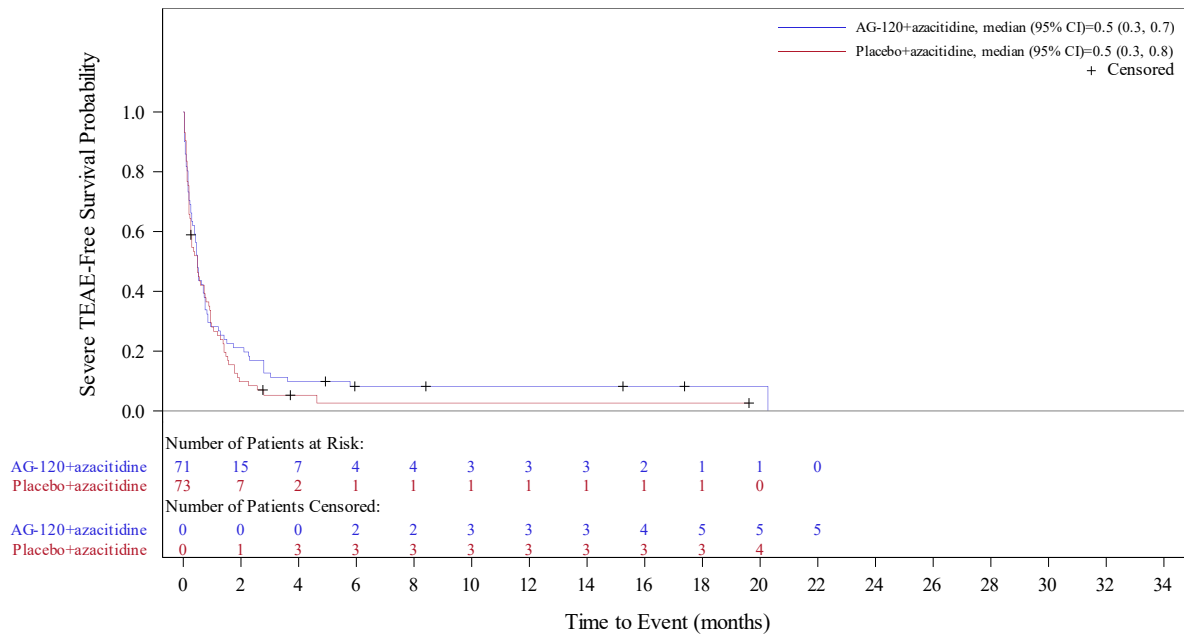


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

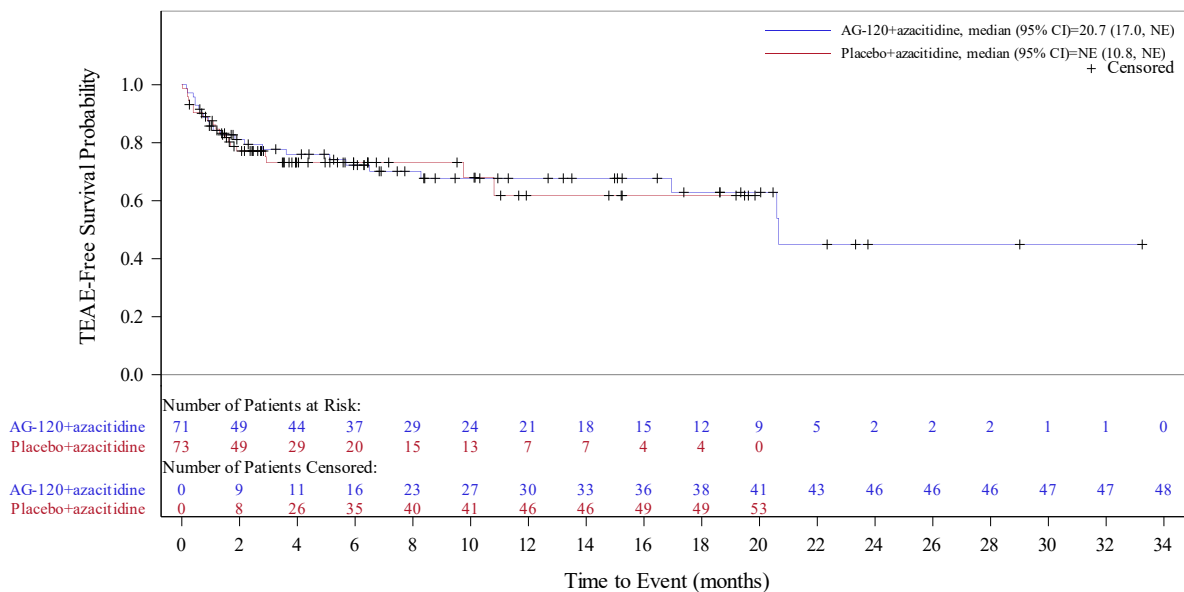


Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

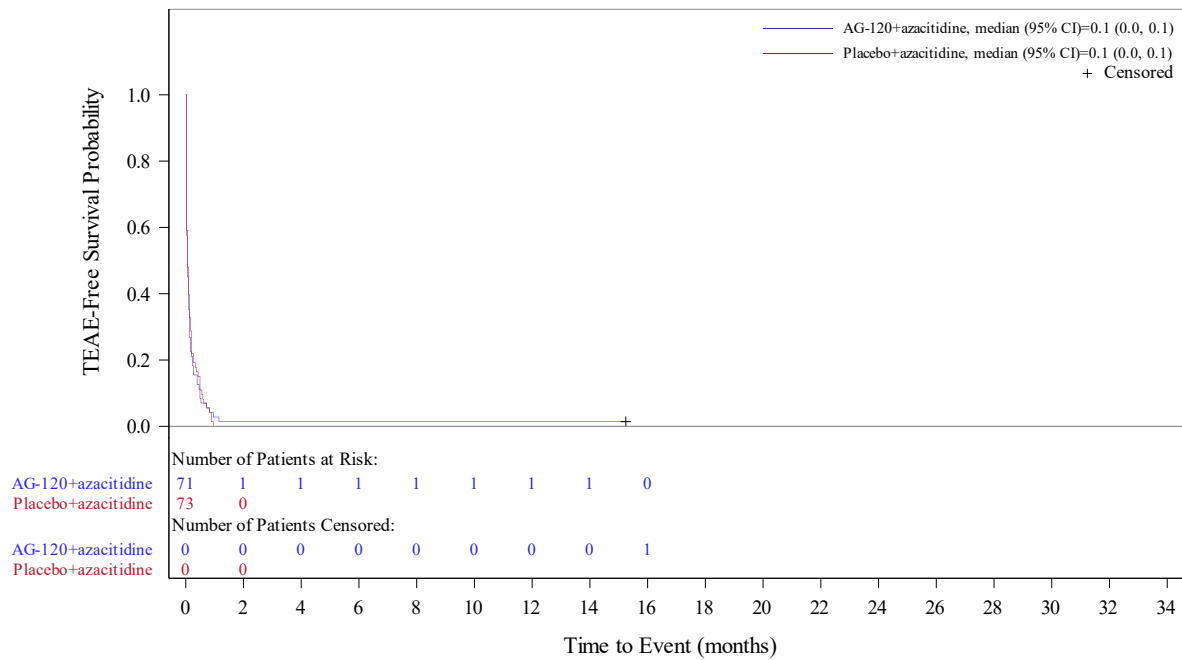


Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

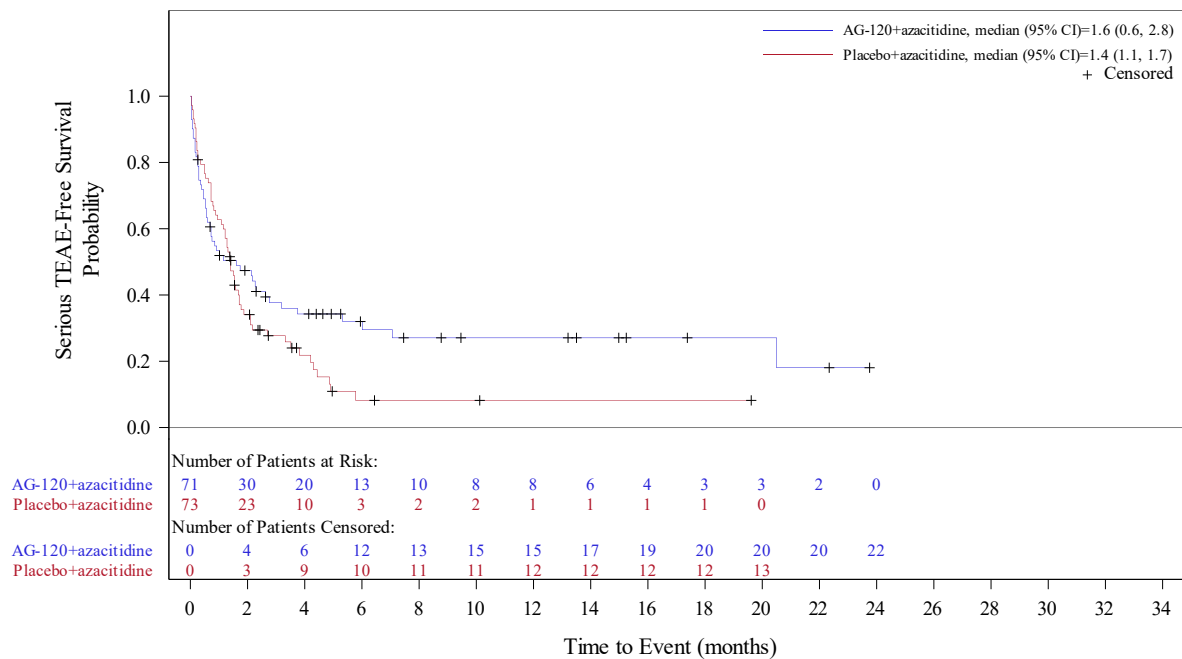


Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

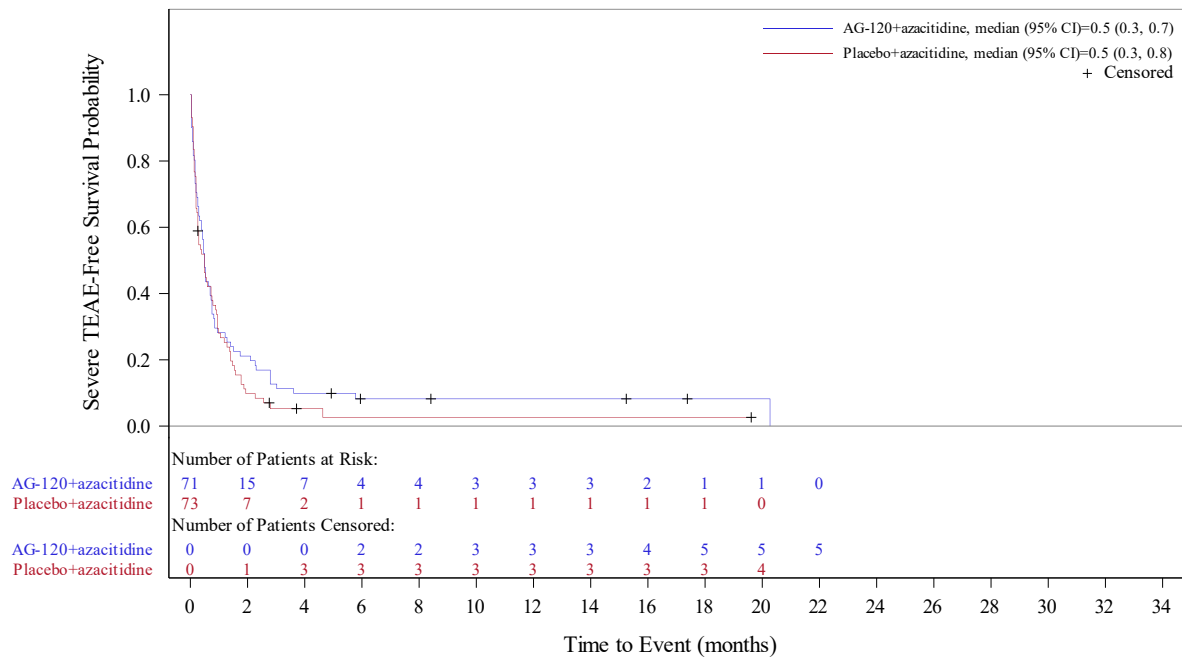


Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

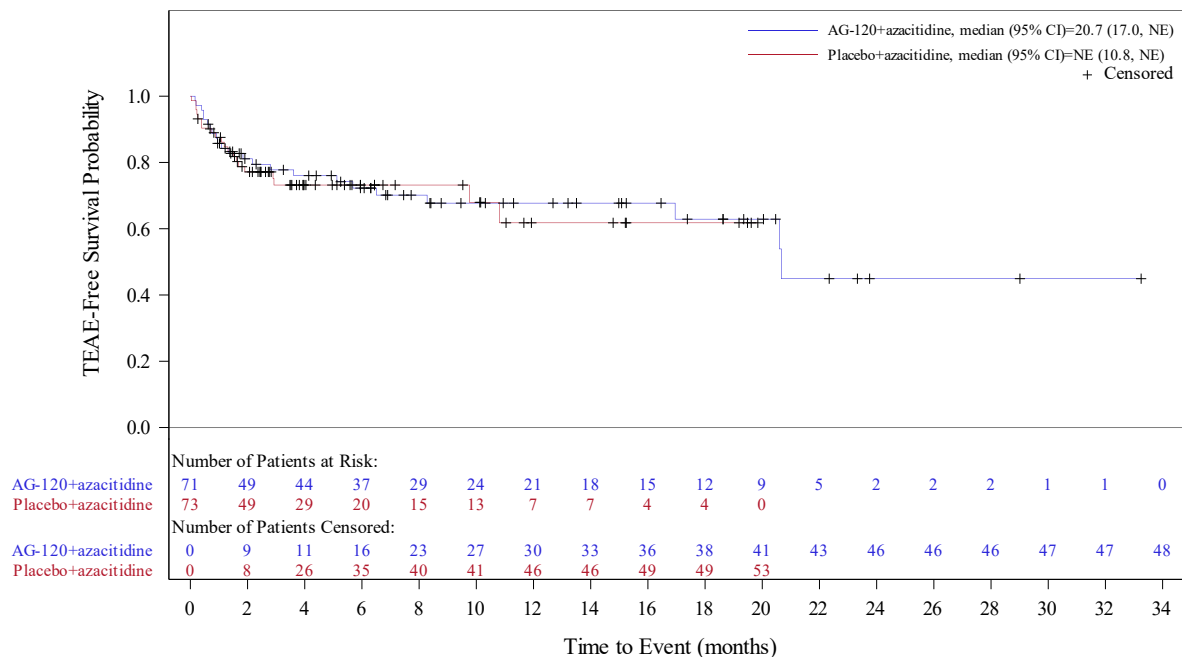


Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

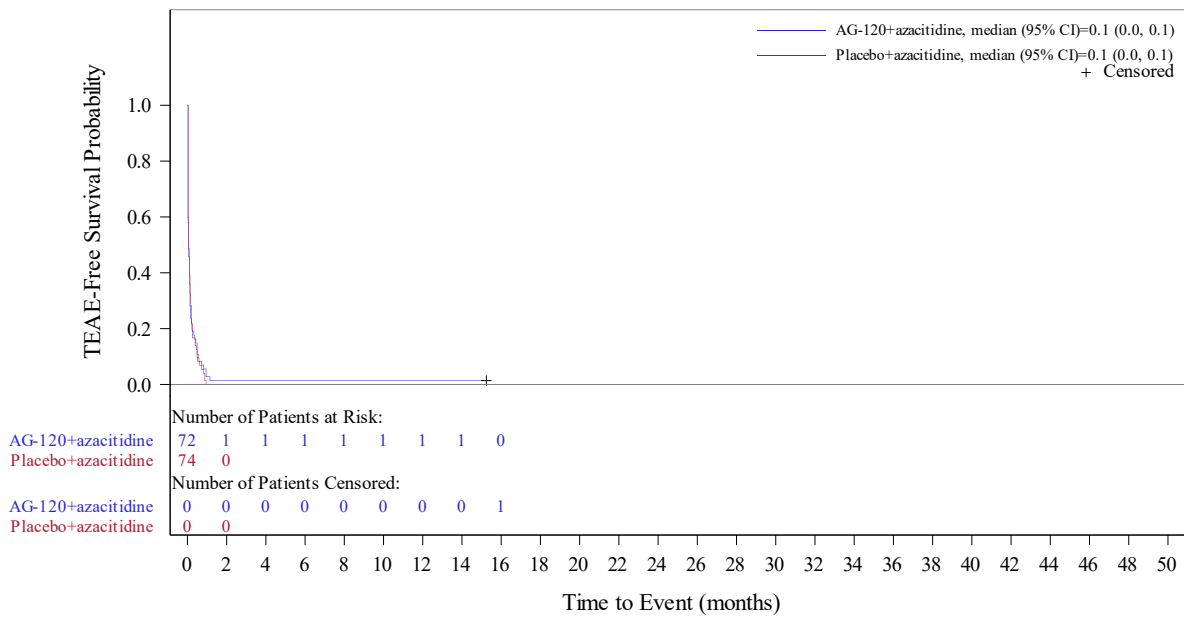


Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

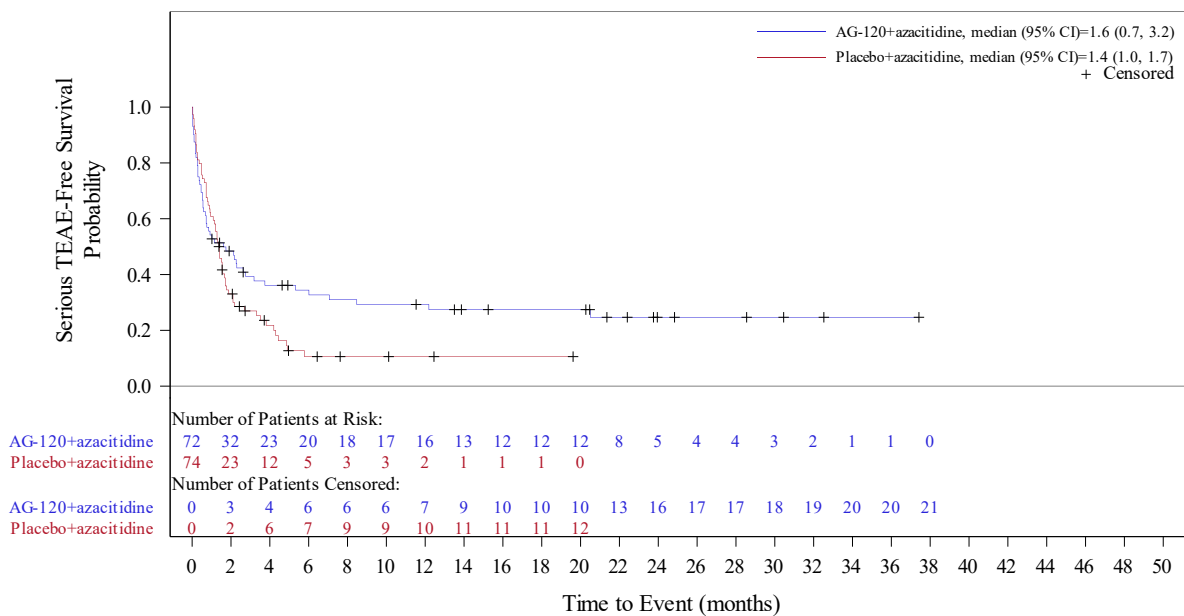


Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

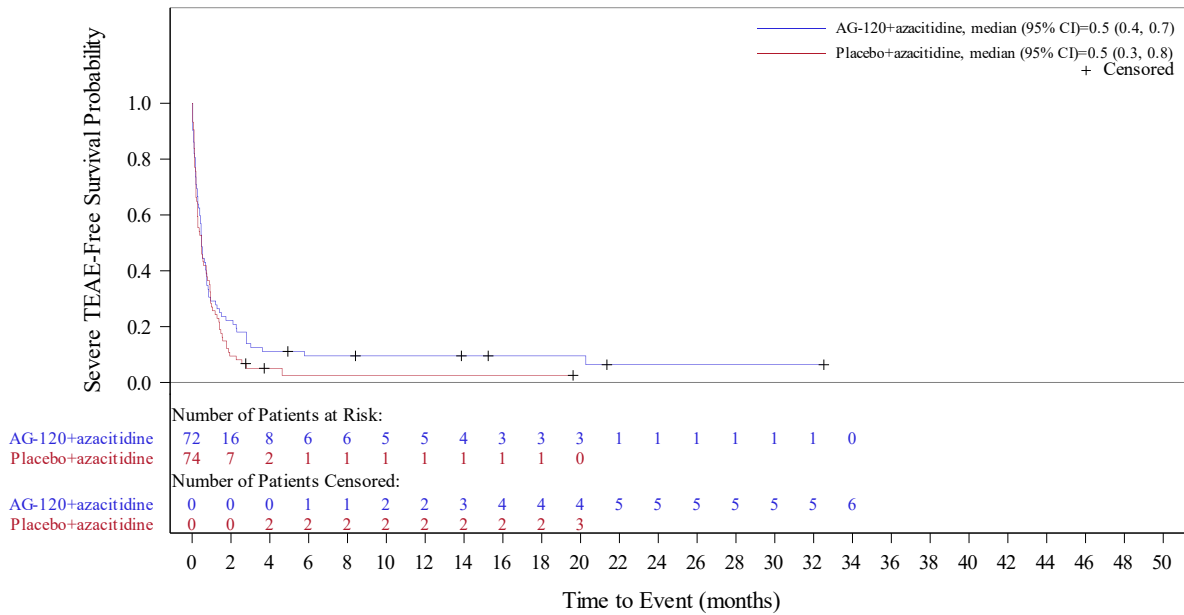


Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

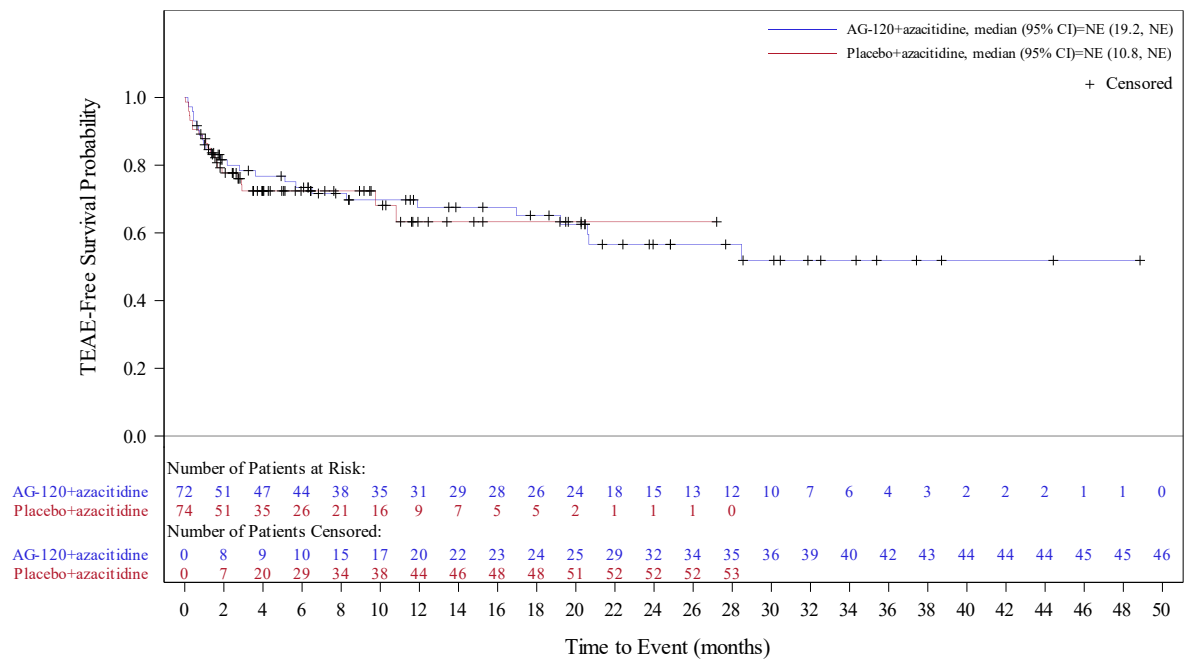


Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

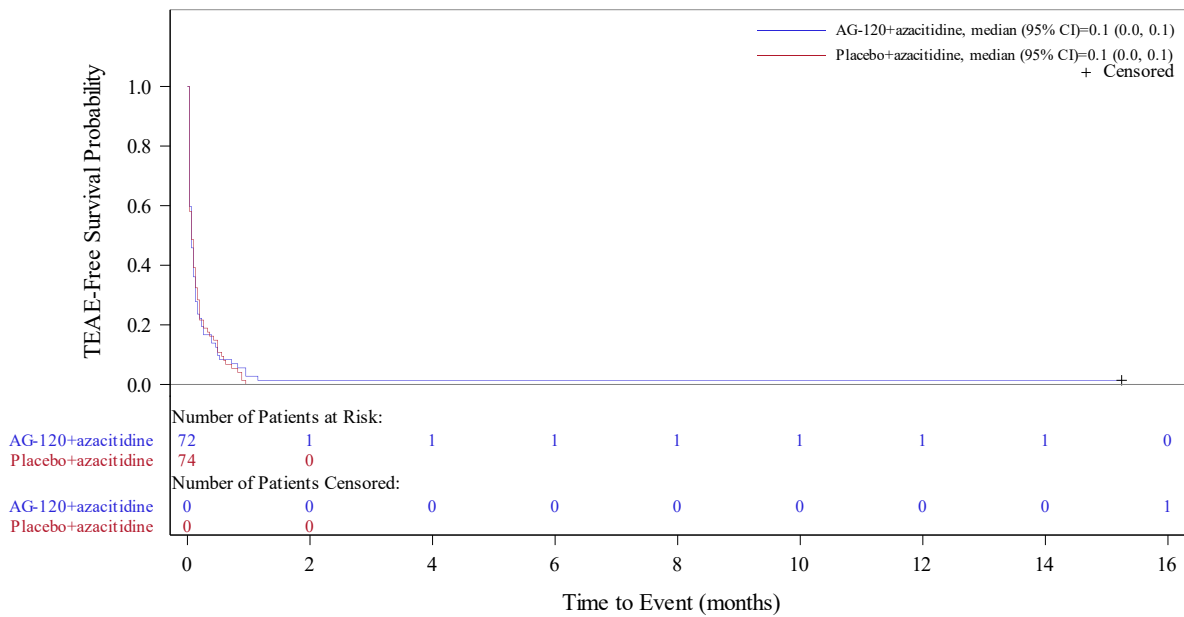


Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

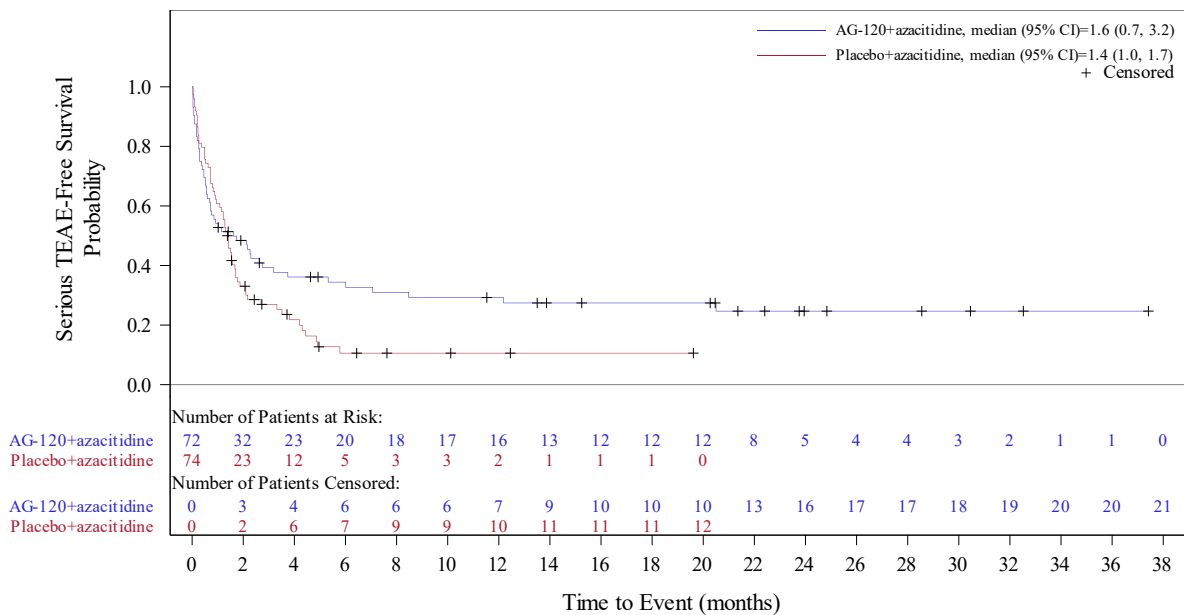


Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

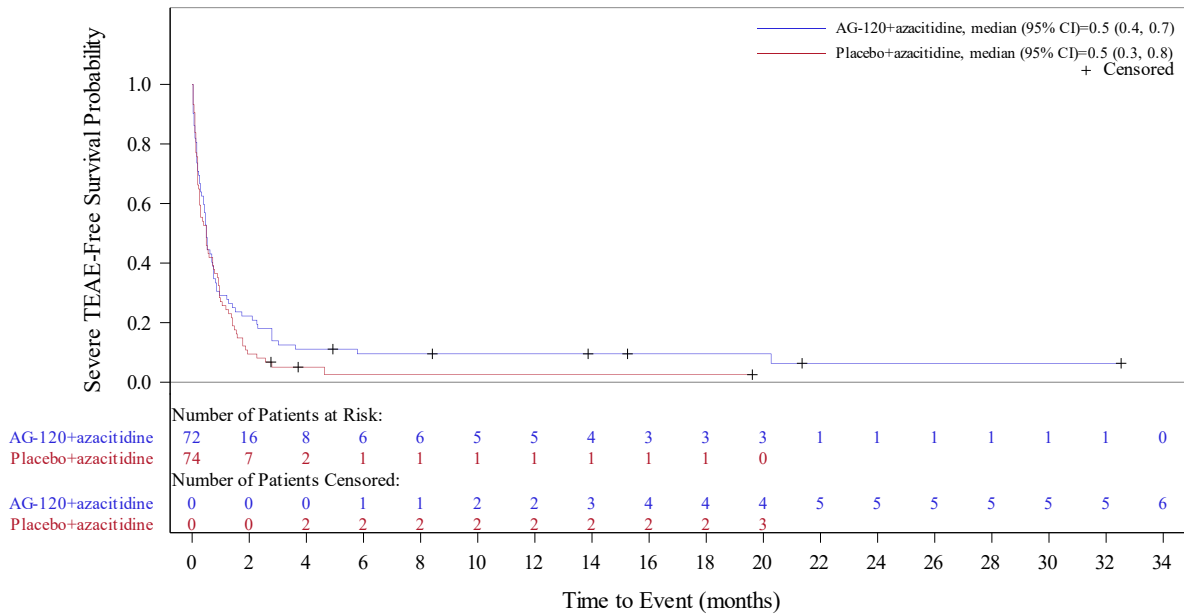


Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

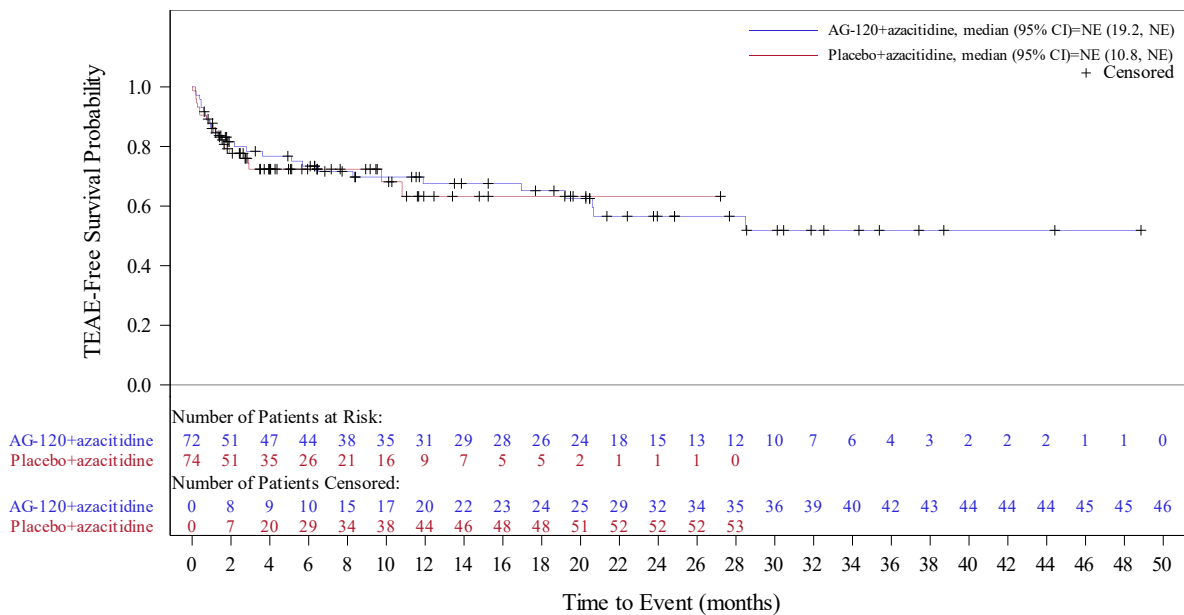


Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	45/71 (63,4 %)	1,2 [0,8; 7,9]	57/73 (78,1 %)	1,0 [0,5; 1,2]	0,66 [0,43; 0,99]	0,0453
Asthenie	11/71 (15,5 %)	NE [NE; NE]	24/73 (32,9 %)	9,8 [4,2; NE]	0,36 [0,17; 0,76]	0,0052
Ermüdung	9/71 (12,7 %)	NE [NE; NE]	10/73 (13,7 %)	NE [NE; NE]	0,87 [0,35; 2,14]	0,7593
Fieber	24/71 (33,8 %)	NE [17,5; NE]	29/73 (39,7 %)	10,8 [3,5; NE]	0,72 [0,42; 1,25]	0,2457
Ödem peripher	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	16/73 (21,9 %)	NE [NE; NE]	0,33 [0,13; 0,82]	0,0126
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	35/71 (49,3 %)	17,4 [2,2; 20,0]	39/73 (53,4 %)	3,8 [1,6; 7,8]	0,84 [0,52; 1,36]	0,4845
Dyspnoe	11/71 (15,5 %)	NE [20,0; NE]	9/73 (12,3 %)	NE [NE; NE]	0,99 [0,39; 2,51]	0,9882
Husten	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	11/73 (15,1 %)	NE [NE; NE]	0,40 [0,14; 1,12]	0,0736
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	11/71 (15,5 %)	NE [NE; NE]	7/73 (9,6 %)	NE [18,1; NE]	1,36 [0,49; 3,75]	0,5535
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	55/71 (77,5 %)	1,1 [0,7; 2,0]	48/73 (65,8 %)	1,5 [0,8; 2,2]	0,97 [0,64; 1,47]	0,8760
Anämie	22/71 (31,0 %)	NE [12,7; NE]	21/73 (28,8 %)	NE [4,6; NE]	0,88 [0,47; 1,66]	0,6934
Febrile Neutropenie	20/71 (28,2 %)	NE [NE; NE]	25/73 (34,2 %)	6,7 [4,2; NE]	0,60 [0,33; 1,10]	0,0937
Leukozytose	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	8,56 [1,07; 68,71]	0,0153
Neutropenie	20/71 (28,2 %)	20,3 [6,5; NE]	12/73 (16,4 %)	14,1 [13,4; NE]	1,38 [0,65; 2,93]	0,4069
Thrombozytopenie	20/71 (28,2 %)	21,4 [17,9; NE]	15/73 (20,5 %)	NE [12,5; NE]	1,11 [0,56; 2,23]	0,7624

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	58/71 (81,7 %)	0,2 [0,1; 0,5]	63/73 (86,3 %)	0,2 [0,1; 0,4]	0,95 [0,65; 1,41]	0,8135
Diarrhö	25/71 (35,2 %)	NE [6,2; NE]	26/73 (35,6 %)	14,0 [3,4; NE]	0,95 [0,53; 1,69]	0,8567
Erbrechen	29/71 (40,8 %)	14,9 [5,2; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [NE; NE]	1,43 [0,79; 2,62]	0,2380
Hämorrhoiden	5/71 (7,0 %)	NE [NE; NE]	8/73 (11,0 %)	NE [NE; NE]	0,63 [0,20; 2,02]	0,4379
Obstipation	19/71 (26,8 %)	NE [NE; NE]	38/73 (52,1 %)	2,4 [1,1; 13,4]	0,34 [0,19; 0,62]	0,0002
Übelkeit	30/71 (42,3 %)	NE [1,1; NE]	28/73 (38,4 %)	NE [1,8; NE]	1,17 [0,68; 1,99]	0,5707
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	22/71 (31,0 %)	NE [13,3; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [6,8; NE]	1,02 [0,54; 1,91]	0,9585
Hämatom	9/71 (12,7 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	8,17 [1,03; 64,73]	0,0179
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	13/71 (18,3 %)	NE [20,0; NE]	7/73 (9,6 %)	NE [NE; NE]	1,47 [0,57; 3,81]	0,4275
Differenzierungssyndrom	10/71 (14,1 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	1,66 [0,60; 4,58]	0,3236
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	32/71 (45,1 %)	14,7 [2,3; NE]	28/73 (38,4 %)	10,2 [2,9; NE]	1,10 [0,65; 1,86]	0,7101
Ausschlag	7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	9/73 (12,3 %)	NE [NE; NE]	0,62 [0,22; 1,75]	0,3595
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	12/71 (16,9 %)	NE [20,5; NE]	17/73 (23,3 %)	17,1 [14,8; NE]	0,55 [0,25; 1,19]	0,1251
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	50/71 (70,4 %)	1,7 [0,9; 4,6]	58/73 (79,5 %)	1,2 [0,7; 1,5]	0,67 [0,45; 0,99]	0,0409
Pneumonie	17/71 (23,9 %)	NE [19,6; NE]	23/73 (31,5 %)	NE [9,3; NE]	0,66 [0,35; 1,24]	0,1954

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	25/71 (35,2 %)	NE [4,4; NE]	20/73 (27,4 %)	NE [5,8; NE]	1,05 [0,58; 1,92]	0,8720
Kopfschmerzen	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	3,05 [0,63; 14,84]	0,1477
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	12/71 (16,9 %)	NE [NE; NE]	18/73 (24,7 %)	NE [7,8; NE]	0,54 [0,26; 1,13]	0,0981
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	20/71 (28,2 %)	NE [15,9; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,56; 2,09]	0,8135
Schlaflosigkeit	13/71 (18,3 %)	NE [NE; NE]	9/73 (12,3 %)	NE [NE; NE]	1,82 [0,72; 4,61]	0,2026
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamte SOC	30/71 (42,3 %)	13,6 [4,8; NE]	15/73 (20,5 %)	NE [NE; NE]	1,93 [1,01; 3,70]	0,0436
Arthralgie	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	2,19 [0,57; 8,49]	0,2445
Schmerz in einer Extremität	10/71 (14,1 %)	26,4 [26,4; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	2,12 [0,56; 8,01]	0,2602
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	33/71 (46,5 %)	12,6 [1,4; NE]	48/73 (65,8 %)	1,3 [0,7; 2,3]	0,57 [0,36; 0,90]	0,0147
Appetit vermindert	11/71 (15,5 %)	NE [NE; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [NE; NE]	0,49 [0,23; 1,04]	0,0571
Hypokaliämie	11/71 (15,5 %)	NE [NE; NE]	21/73 (28,8 %)	NE [5,6; NE]	0,47 [0,22; 0,99]	0,0421
Untersuchungen						
Gesamte SOC	35/71 (49,3 %)	3,3 [1,1; NE]	29/73 (39,7 %)	5,4 [2,2; NE]	1,29 [0,77; 2,17]	0,3254
Elektrokardiogramm QT verlängert	14/71 (19,7 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	2,74 [0,98; 7,63]	0,0453
Gewicht erniedrigt	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	12/73 (16,4 %)	NE [5,8; NE]	0,25 [0,08; 0,78]	0,0101
Thrombozytenzahl vermindert	8/71 (11,3 %)	NE [22,9; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,29; 2,77]	0,8425

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	18/71 (25,4 %)	NE [15,1; NE]	13/73 (17,8 %)	NE [6,9; NE]	0,98 [0,47; 2,05]	0,9575
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	48/72 (66,7 %)	1,8 [0,8; 7,4]	60/74 (81,1 %)	0,9 [0,5; 1,1]	0,63 [0,42; 0,94]	0,0230
Asthenie	12/72 (16,7 %)	NE [28,7; NE]	25/74 (33,8 %)	9,8 [4,9; NE]	0,35 [0,17; 0,73]	0,0034
Ermüdung	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	10/74 (13,5 %)	NE [NE; NE]	0,92 [0,37; 2,27]	0,8561
Fieber	27/72 (37,5 %)	32,1 [11,4; NE]	32/74 (43,2 %)	10,8 [2,8; NE]	0,66 [0,39; 1,12]	0,1226
Ödem peripher	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	17/74 (23,0 %)	NE [8,6; NE]	0,36 [0,15; 0,84]	0,0145
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	37/72 (51,4 %)	18,1 [2,2; 25,0]	42/74 (56,8 %)	3,3 [1,3; 7,8]	0,73 [0,45; 1,16]	0,1824
Dyspnoe	11/72 (15,3 %)	NE [NE; NE]	10/74 (13,5 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,36; 2,18]	0,7915
Husten	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	13/74 (17,6 %)	NE [10,8; NE]	0,31 [0,11; 0,85]	0,0169
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	12/72 (16,7 %)	NE [NE; NE]	7/74 (9,5 %)	NE [18,1; NE]	1,24 [0,45; 3,47]	0,6770
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	56/72 (77,8 %)	1,1 [0,7; 2,0]	50/74 (67,6 %)	1,4 [0,9; 2,2]	1,00 [0,66; 1,50]	0,9876
Anämie	24/72 (33,3 %)	NE [12,7; NE]	23/74 (31,1 %)	NE [4,6; NE]	0,81 [0,44; 1,49]	0,4931
Febrile Neutropenie	20/72 (27,8 %)	NE [NE; NE]	25/74 (33,8 %)	9,8 [4,5; NE]	0,60 [0,33; 1,10]	0,0968
Leukozytose	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [16,6; NE]	3,89 [0,82; 18,52]	0,0663
Neutropenie	22/72 (30,6 %)	25,0 [6,5; NE]	16/74 (21,6 %)	13,4 [11,1; NE]	1,04 [0,53; 2,07]	0,9020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Thrombozytopenie	21/72 (29,2 %)	NE [21,4; NE]	14/74 (18,9 %)	NE [12,5; NE]	1,19 [0,59; 2,41]	0,6249
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	61/72 (84,7 %)	0,2 [0,1; 0,5]	65/74 (87,8 %)	0,2 [0,1; 0,4]	0,91 [0,62; 1,34]	0,6423
Abdominalschmerz	7/72 (9,7 %)	NE [NE; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [12,5; NE]	0,66 [0,23; 1,87]	0,4302
Diarrhö	26/72 (36,1 %)	32,2 [6,2; NE]	29/74 (39,2 %)	14,0 [2,8; NE]	0,83 [0,47; 1,45]	0,5093
Erbrechen	30/72 (41,7 %)	14,9 [5,2; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [NE; NE]	1,40 [0,78; 2,52]	0,2638
Hämorrhoiden	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	9/74 (12,2 %)	NE [NE; NE]	0,54 [0,18; 1,68]	0,2827
Obstipation	24/72 (33,3 %)	NE [14,0; NE]	39/74 (52,7 %)	2,3 [1,1; 13,4]	0,38 [0,22; 0,66]	0,0004
Übelkeit	32/72 (44,4 %)	17,5 [1,1; NE]	29/74 (39,2 %)	NE [1,8; NE]	1,16 [0,69; 1,96]	0,5666
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	26/72 (36,1 %)	NE [6,7; NE]	19/74 (25,7 %)	NE [10,5; NE]	1,12 [0,61; 2,06]	0,7244
Hämatom	10/72 (13,9 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	8,49 [1,08; 66,62]	0,0148
Hypertonie	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,24 [0,42; 3,59]	0,6977
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	14/72 (19,4 %)	NE [NE; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [NE; NE]	1,34 [0,54; 3,31]	0,5237
Differenzierungssyndrom	10/72 (13,9 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,65 [0,60; 4,55]	0,3296
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	36/72 (50,0 %)	14,7 [2,3; NE]	29/74 (39,2 %)	17,8 [3,1; NE]	1,07 [0,64; 1,79]	0,7977
Ausschlag	7/72 (9,7 %)	NE [NE; NE]	10/74 (13,5 %)	NE [NE; NE]	0,51 [0,18; 1,43]	0,1932
Pruritus	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	1,12 [0,32; 3,95]	0,8617

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	14/72 (19,4 %)	NE [27,7; NE]	18/74 (24,3 %)	17,1 [14,8; NE]	0,52 [0,25; 1,11]	0,0851
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	53/72 (73,6 %)	1,8 [0,9; 4,9]	59/74 (79,7 %)	1,1 [0,7; 1,5]	0,68 [0,46; 0,99]	0,0446
Pneumonie	17/72 (23,6 %)	NE [NE; NE]	24/74 (32,4 %)	NE [9,3; NE]	0,60 [0,32; 1,14]	0,1174
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	27/72 (37,5 %)	NE [13,9; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [5,8; NE]	1,01 [0,56; 1,82]	0,9711
Kopfschmerzen	10/72 (13,9 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,72 [0,56; 13,14]	0,1974
Schwindelgefühl	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [12,5; NE]	1,73 [0,52; 5,73]	0,3647
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	12/72 (16,7 %)	NE [NE; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [5,3; NE]	0,47 [0,23; 0,98]	0,0390
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	22/72 (30,6 %)	NE [18,7; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [7,9; NE]	1,12 [0,59; 2,11]	0,7329
Schlaflosigkeit	14/72 (19,4 %)	NE [NE; NE]	9/74 (12,2 %)	NE [NE; NE]	1,98 [0,79; 4,96]	0,1355
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamte SOC	38/72 (52,8 %)	11,0 [3,5; 21,4]	19/74 (25,7 %)	NE [7,9; NE]	1,59 [0,88; 2,87]	0,1188
Arthralgie	11/72 (15,3 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	1,62 [0,49; 5,38]	0,4282
Rückenschmerzen	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	3,13 [0,65; 15,16]	0,1348
Schmerz in einer Extremität	11/72 (15,3 %)	NE [26,4; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	1,50 [0,45; 5,06]	0,5087
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	37/72 (51,4 %)	12,6 [1,5; 32,2]	51/74 (68,9 %)	1,2 [0,7; 1,9]	0,54 [0,34; 0,85]	0,0070

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Appetit vermindert	13/72 (18,1 %)	NE [32,2; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [8,8; NE]	0,44 [0,21; 0,93]	0,0280
Hypokaliämie	11/72 (15,3 %)	NE [NE; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [5,6; NE]	0,47 [0,22; 0,98]	0,0392
Hyponatriämie	5/72 (6,9 %)	NE [NE; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,60 [0,20; 1,84]	0,3702
Untersuchungen						
Gesamte SOC	38/72 (52,8 %)	3,3 [1,1; 22,9]	30/74 (40,5 %)	5,4 [2,2; NE]	1,28 [0,77; 2,11]	0,3428
Elektrokardiogramm QT verlängert	16/72 (22,2 %)	NE [27,2; NE]	5/74 (6,8 %)	NE [NE; NE]	2,87 [1,04; 7,94]	0,0341
Gewicht erniedrigt	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	12/74 (16,2 %)	NE [NE; NE]	0,26 [0,08; 0,81]	0,0125
Neutrophilenzahl erniedrigt	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	5/74 (6,8 %)	NE [NE; NE]	1,24 [0,39; 3,91]	0,7173
Thrombozytenzahl vermindert	10/72 (13,9 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,00 [0,34; 3,00]	0,9940
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	20/72 (27,8 %)	NE [15,1; NE]	14/74 (18,9 %)	18,8 [18,7; NE]	1,01 [0,50; 2,06]	0,9714
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der UE nach SOC und PT zeigen sich zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 in der Studie AGILE statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Behandlung mit Placebo + Azacitidin für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Die Ergebnisse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 sind mit statistisch signifikanten Vorteilen konsistent.

Auf Ebene der PT ergeben sich zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 in der Studie AGILE statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Behandlung mit Placebo + Azacitidin für die PT Asthenie, Gewicht erniedrigt, Hypokaliämie, Obstipation und Ödem peripher und konsistent für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 bei den PT Appetit vermindert, Asthenie, Gewicht erniedrigt, Hypokaliämie, Husten, Obstipation und Ödem peripher.

Statistisch signifikante Nachteile für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin ergeben sich für den primären Datenschnitt vom 18.03.2021 bei der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und den PT Hämatom und Leukozytose und für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die PT Elektrokardiogramm QT verlängert und Hämatom.

Nachfolgend werden Kaplan-Meier-Kurven für signifikante Analysen der UE nach SOC und PT dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für alle dargestellten Analysen der UE nach SOC und PT sind im Anhang 4-H abgebildet.

Die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin zeigt damit im Vergleich zur Azacitidin Monotherapie ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So war das Risiko für das Auftreten eines UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen im Ivosidenib + Azacitidin um mehr als 30 % reduziert. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen.

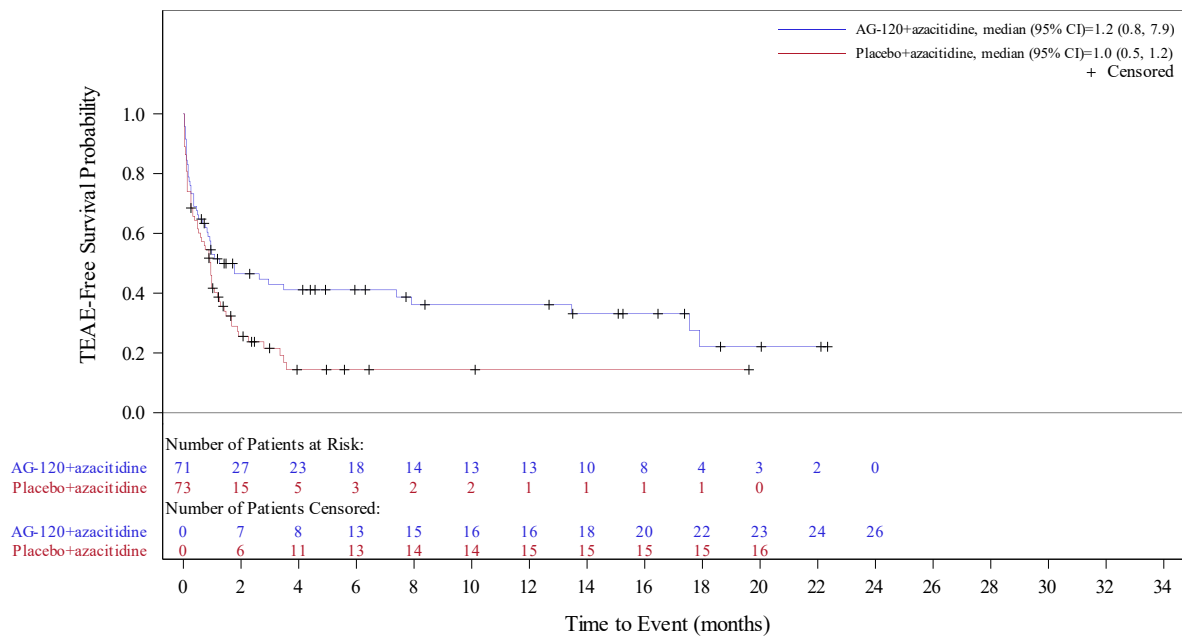


Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

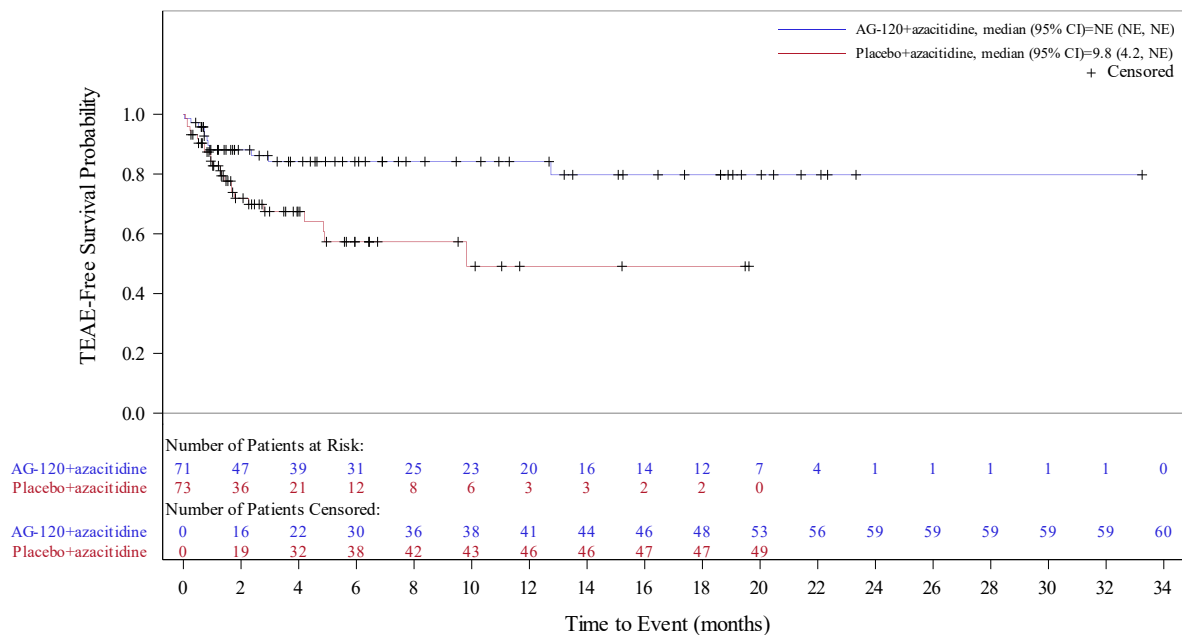


Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

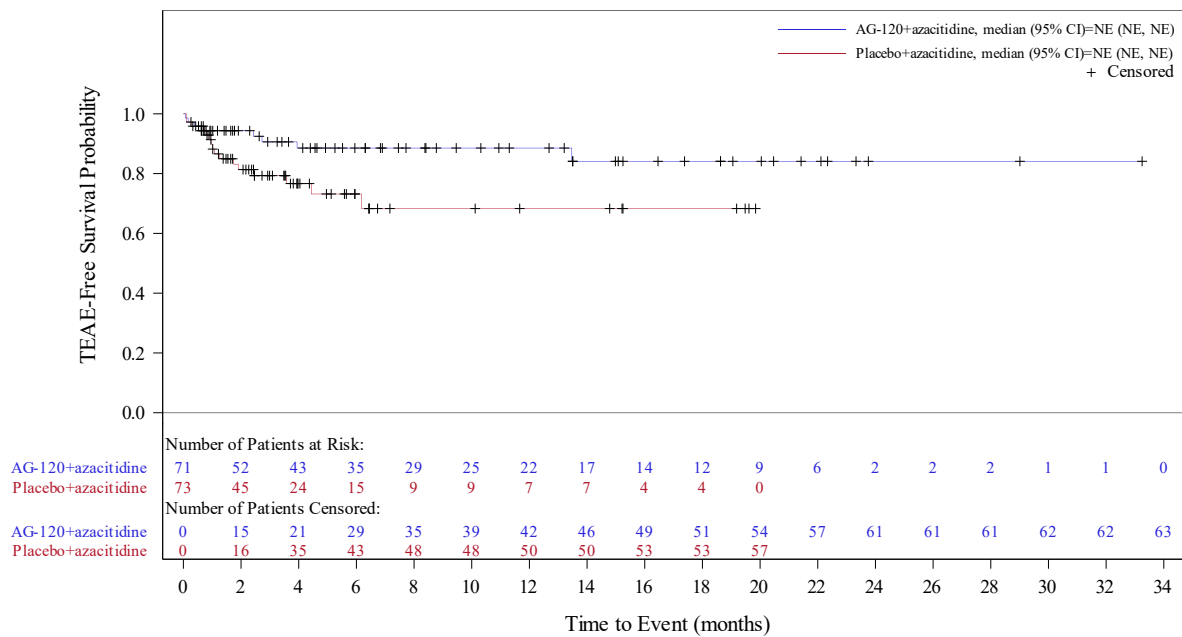


Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

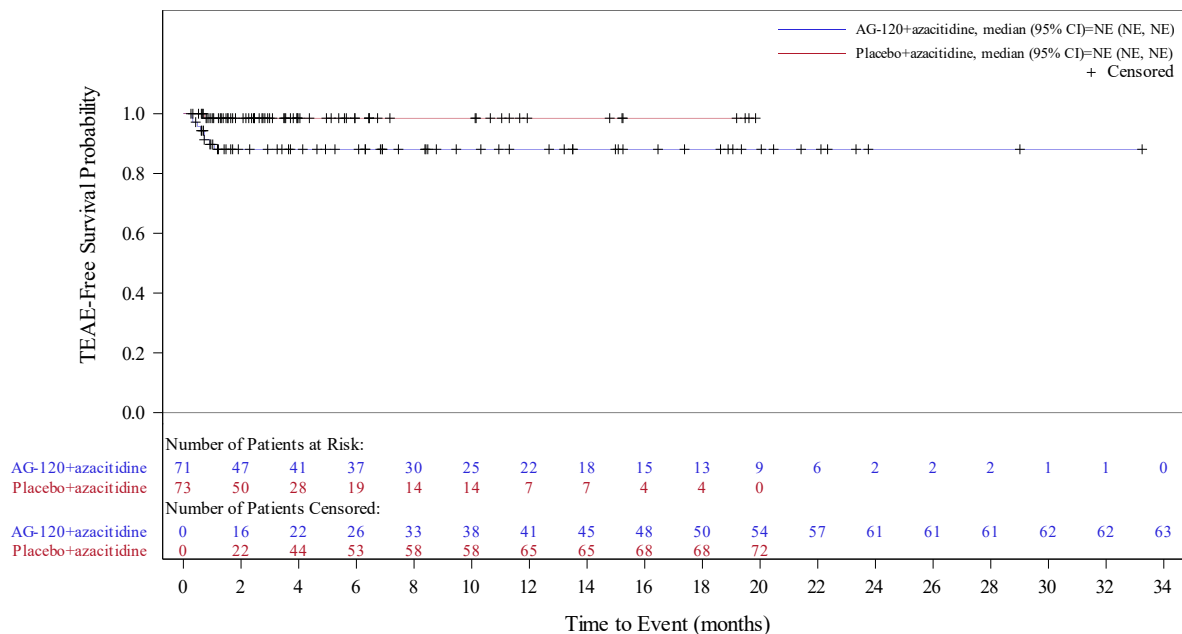


Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukozytose zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

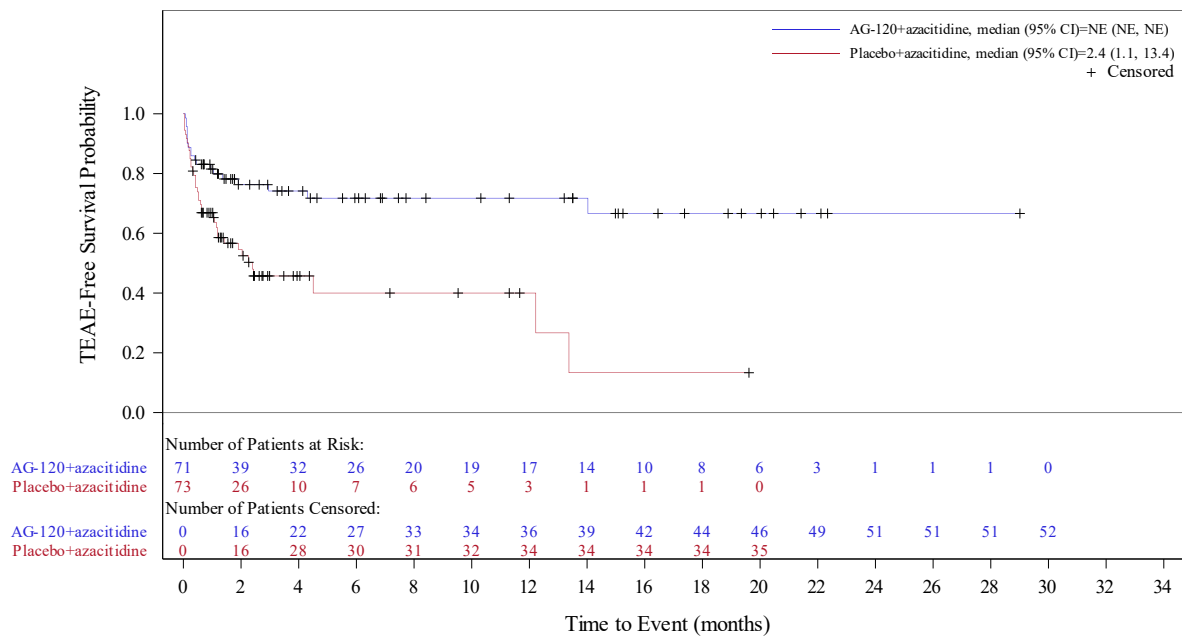


Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

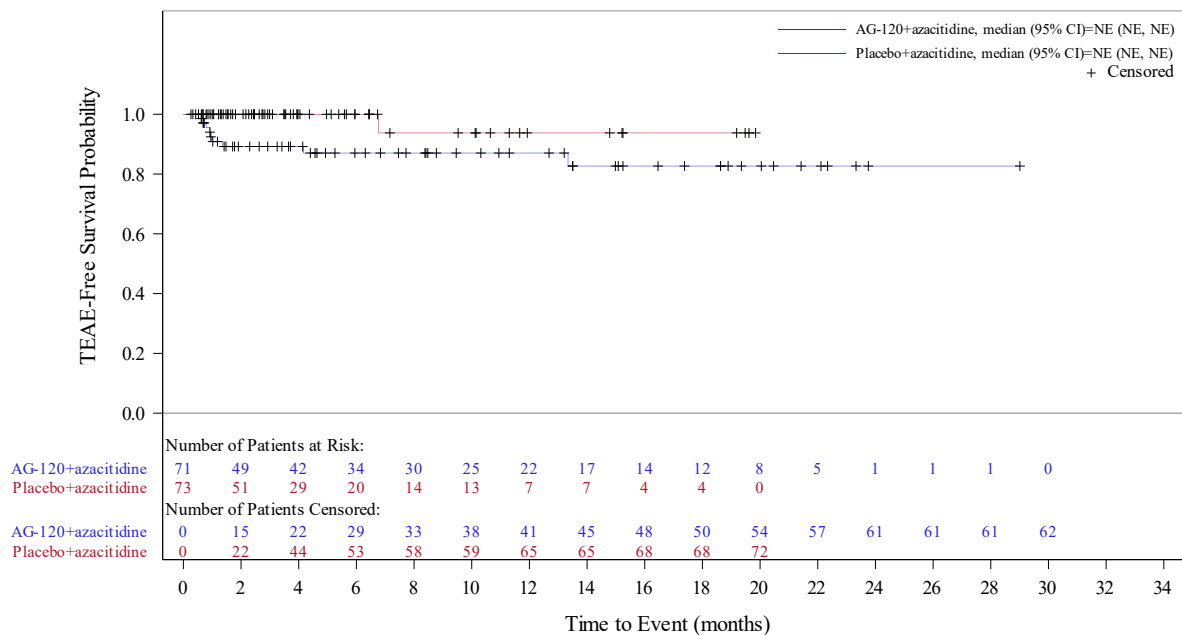


Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Gefäßerkrankungen – PT Hämatom zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

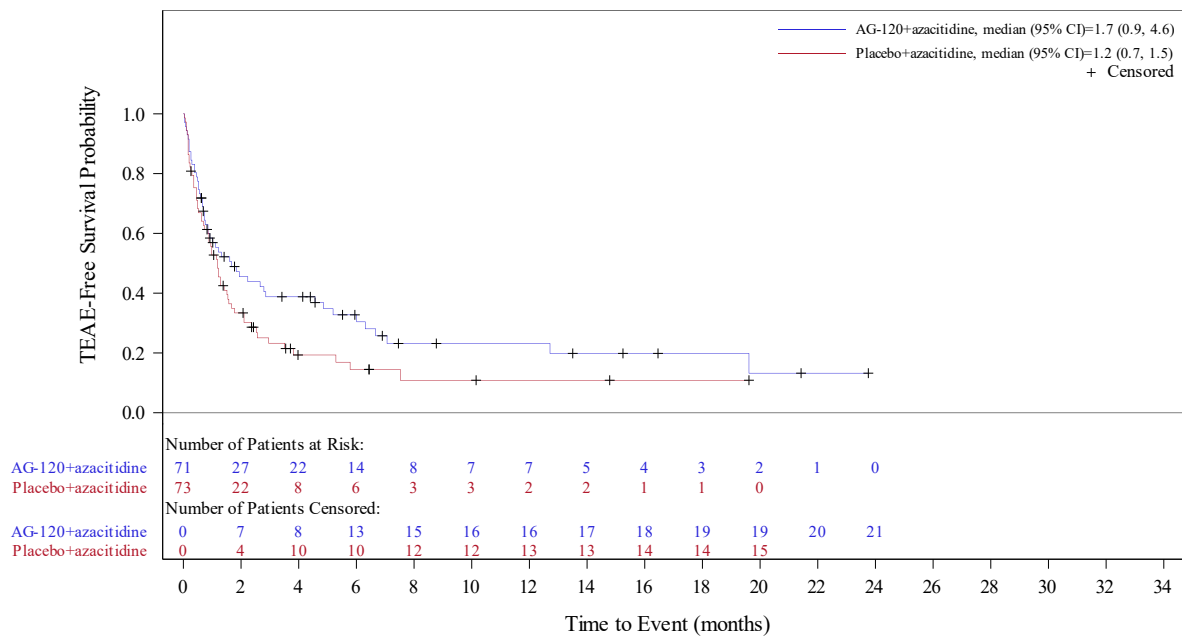


Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

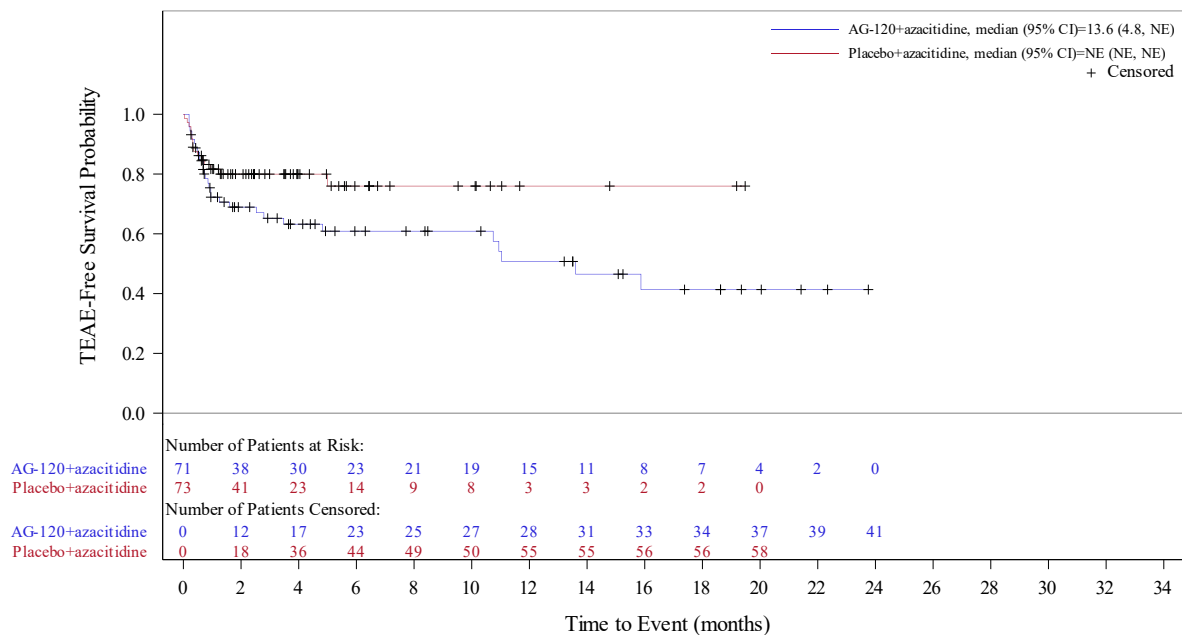


Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

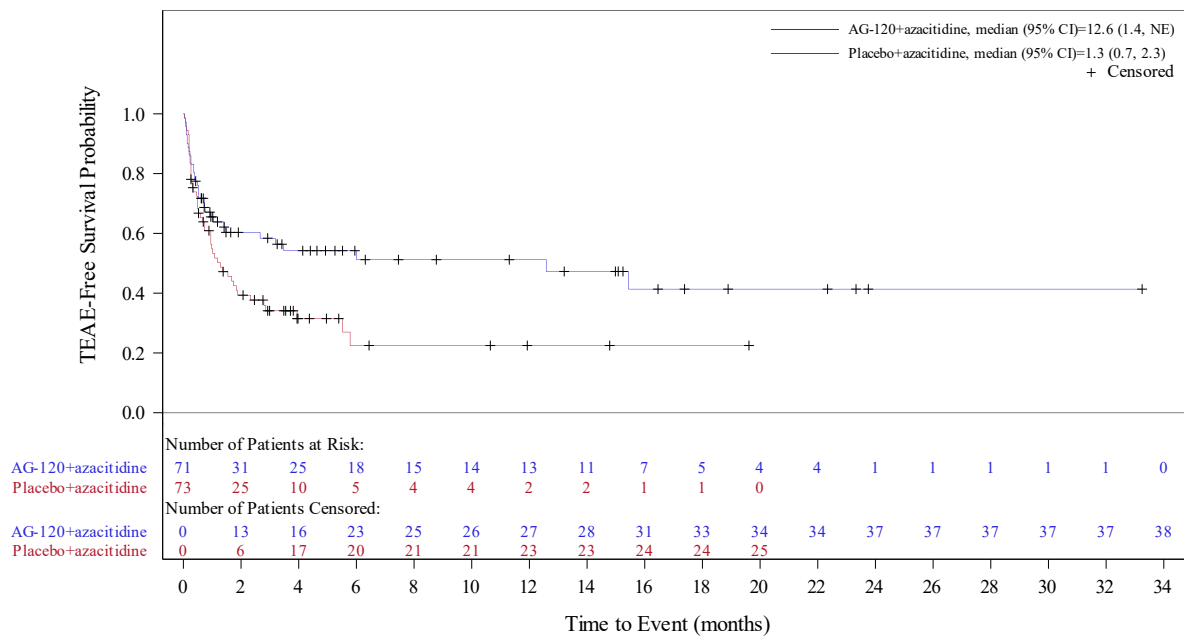


Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

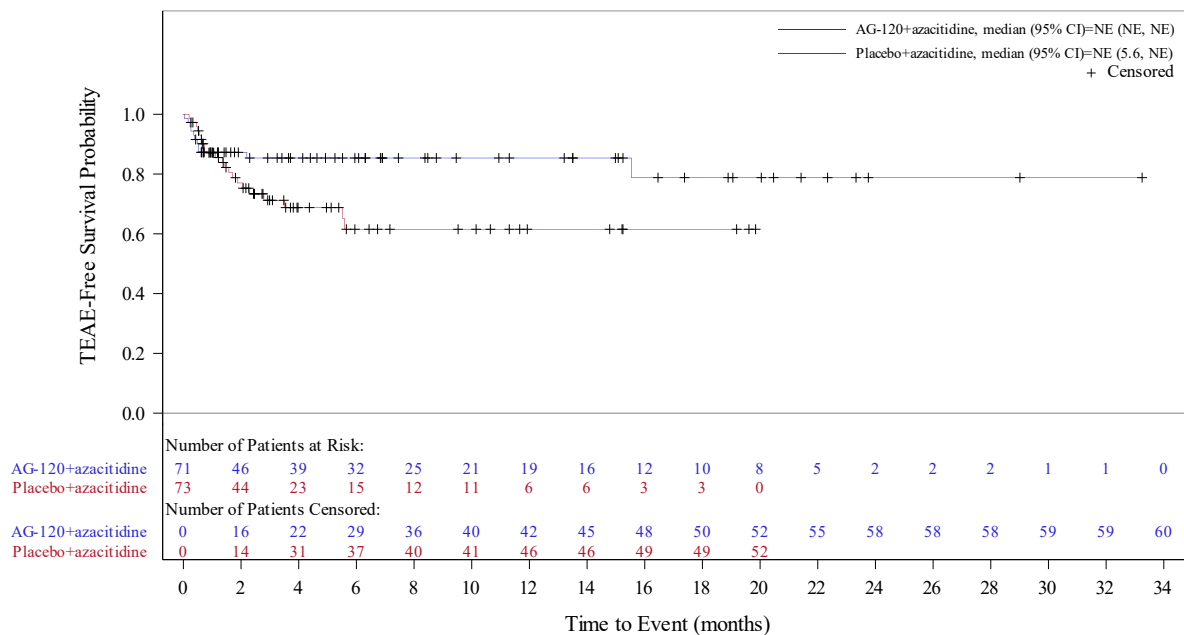


Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

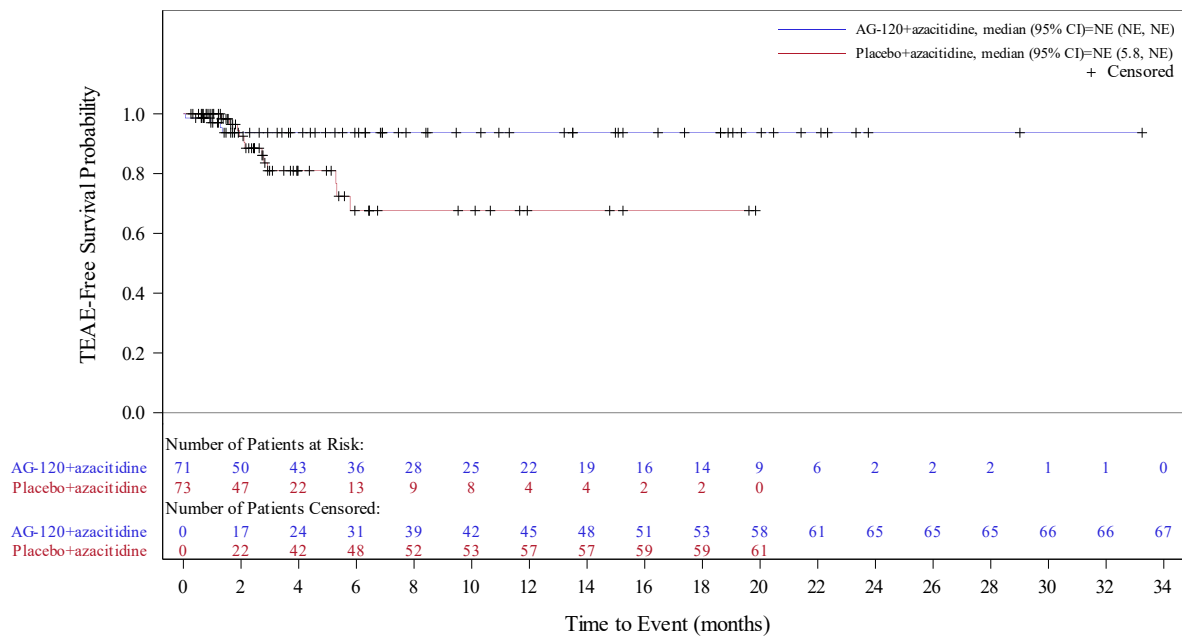


Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

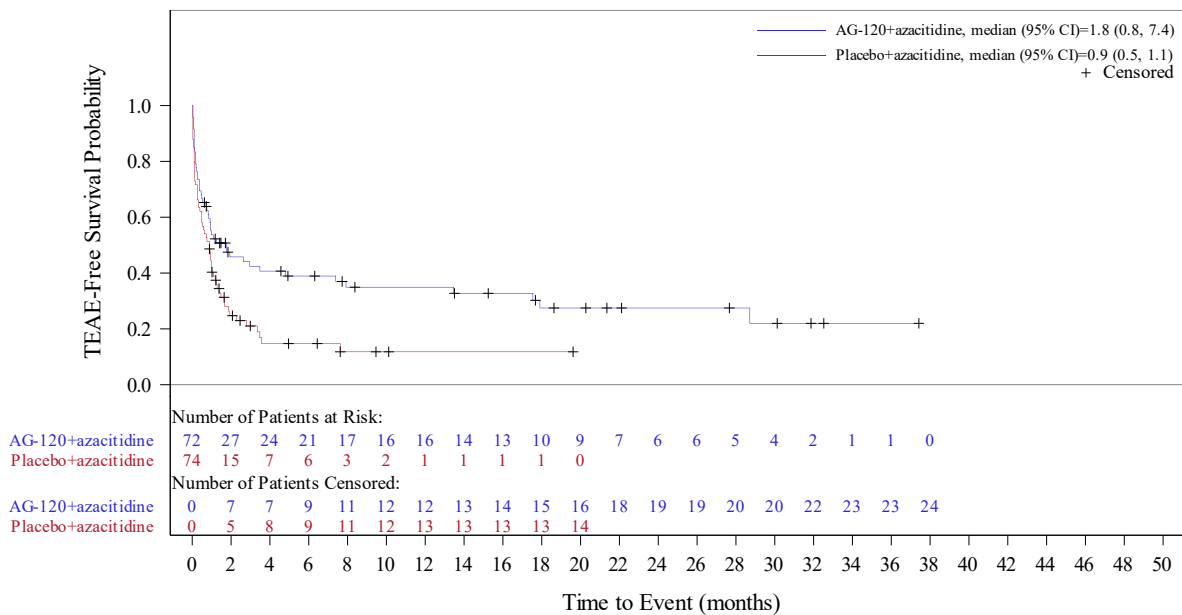


Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

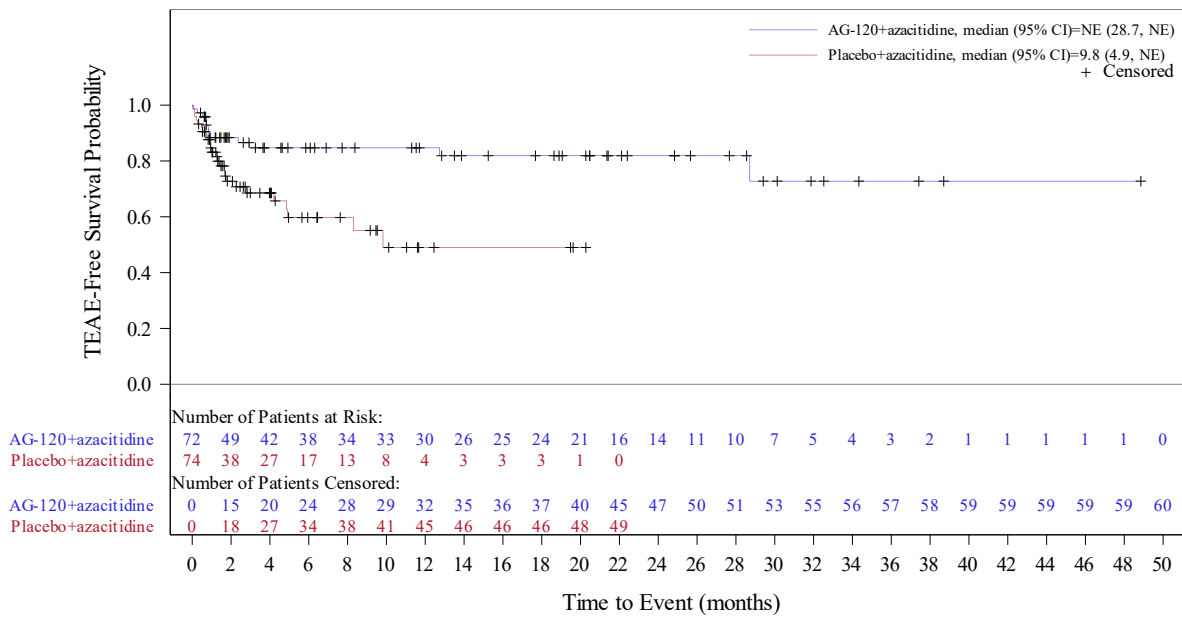


Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

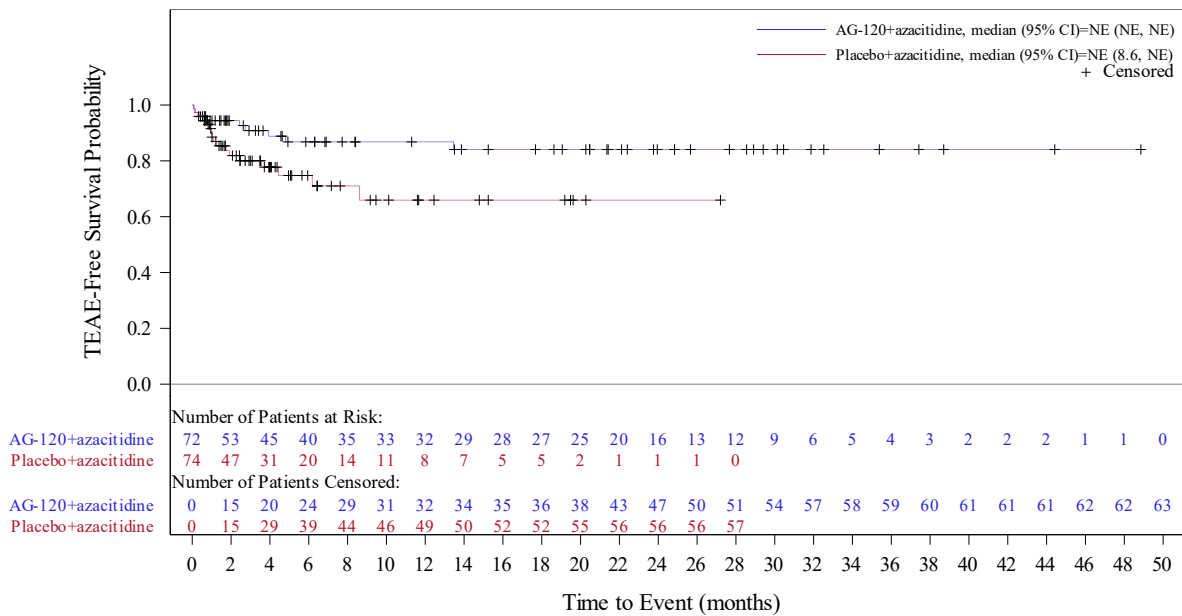


Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

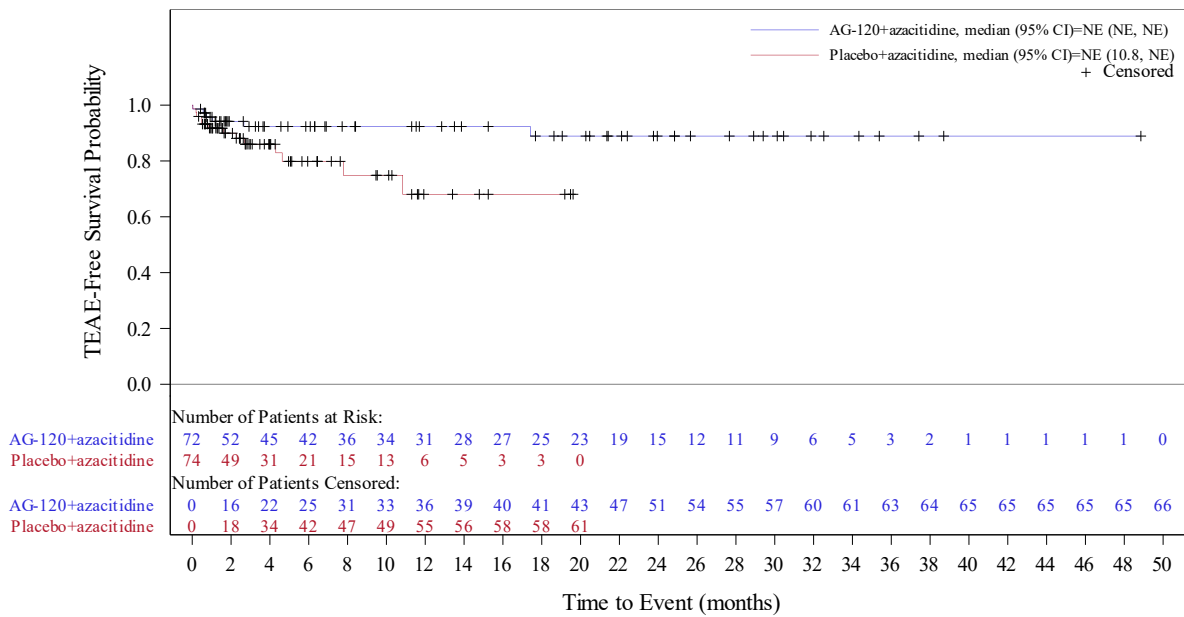


Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

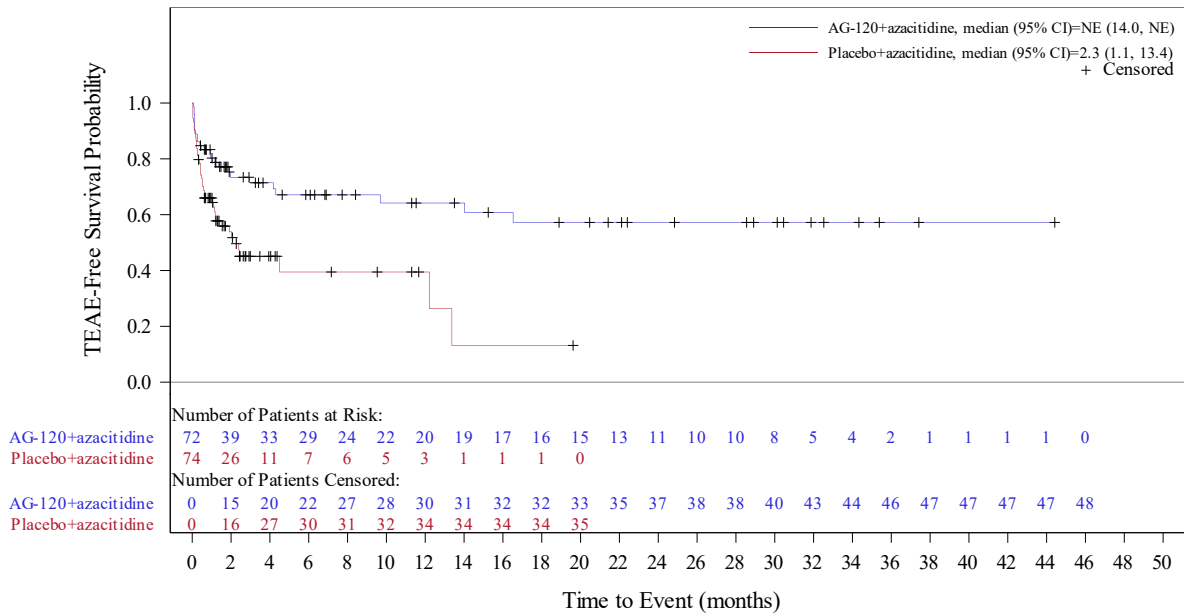


Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

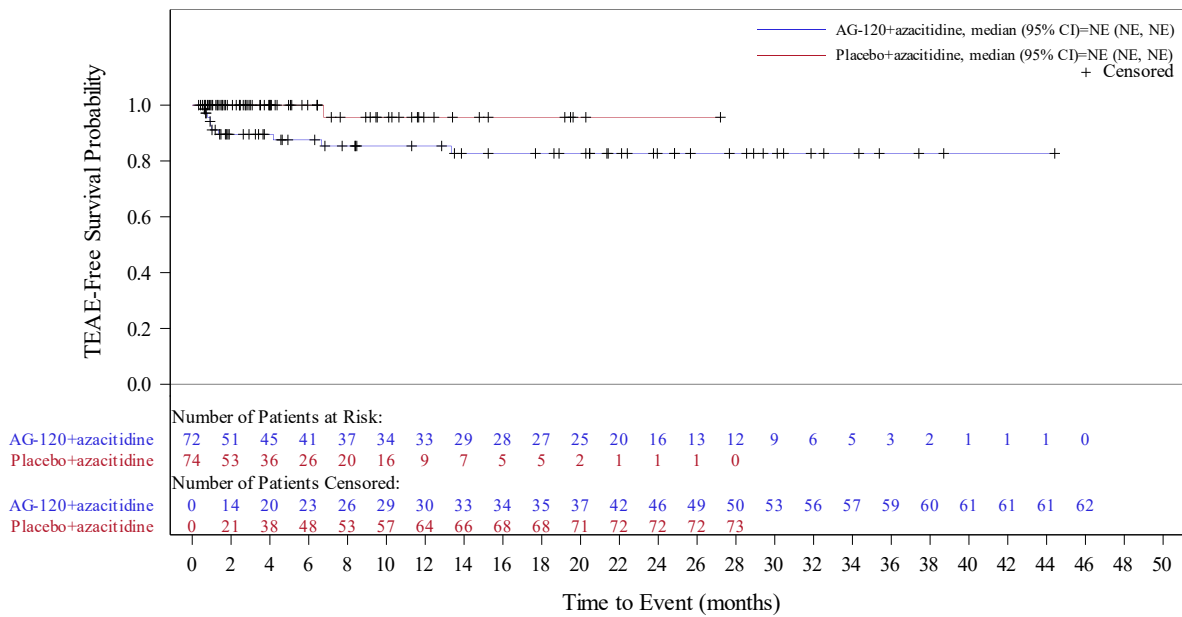


Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Gefäßerkrankungen – PT Hämatom zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

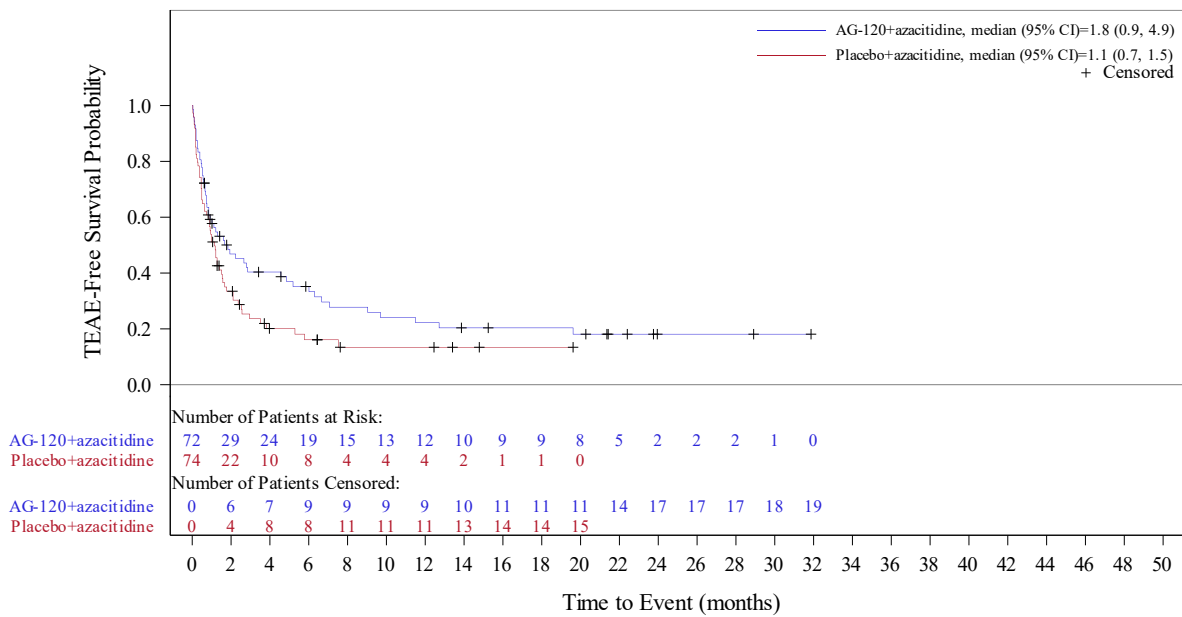


Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

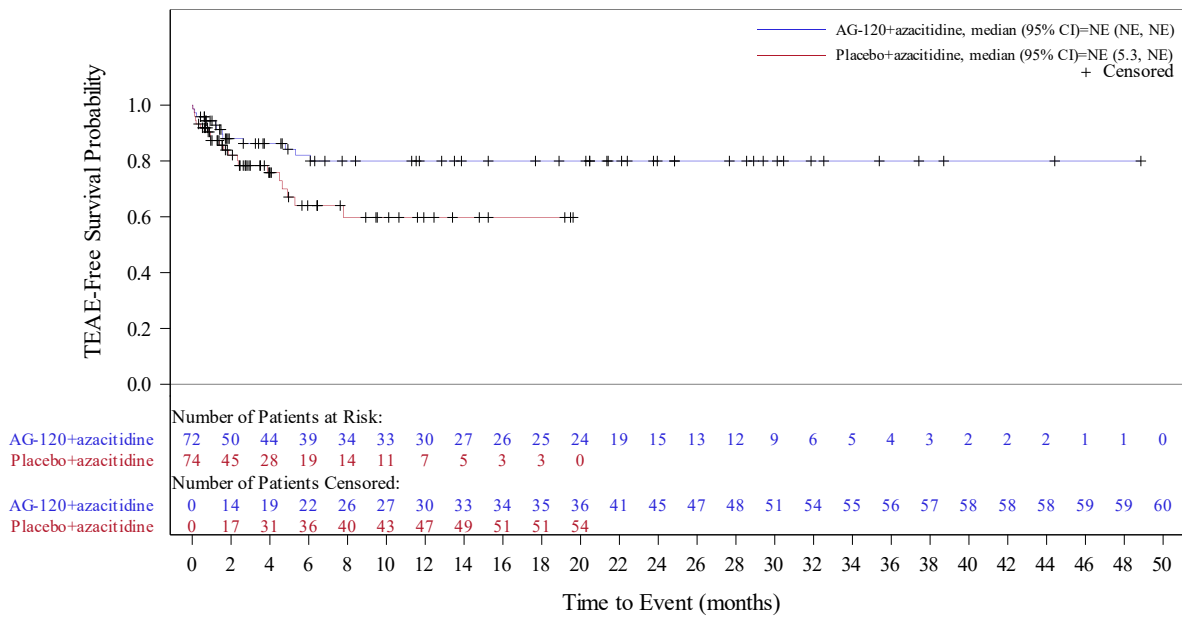


Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

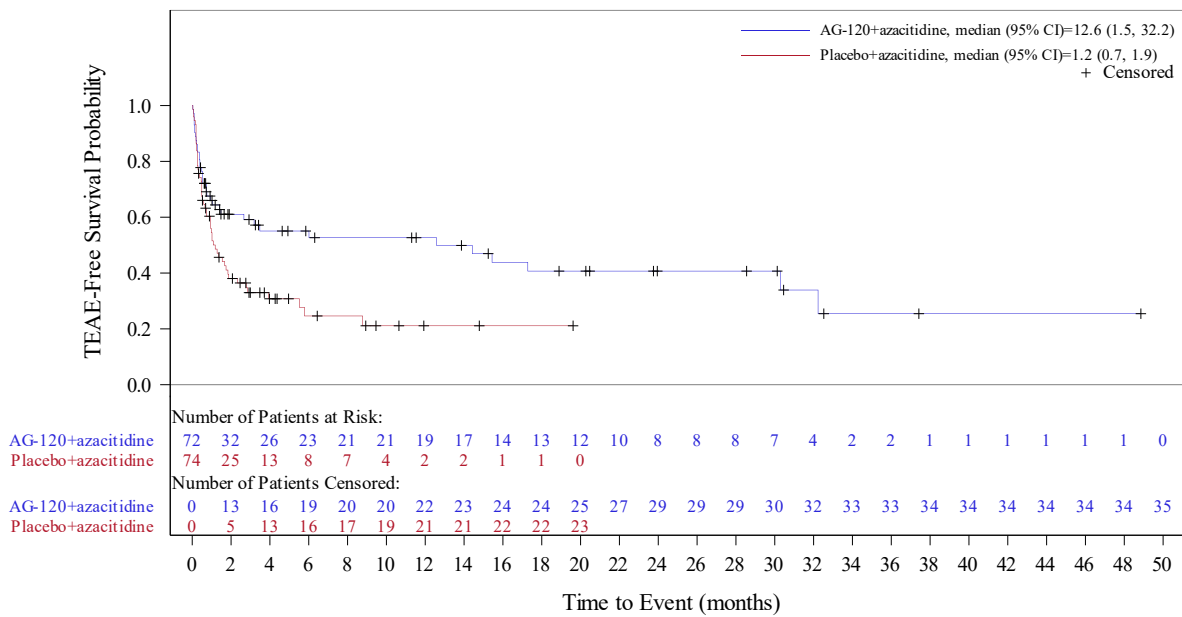


Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

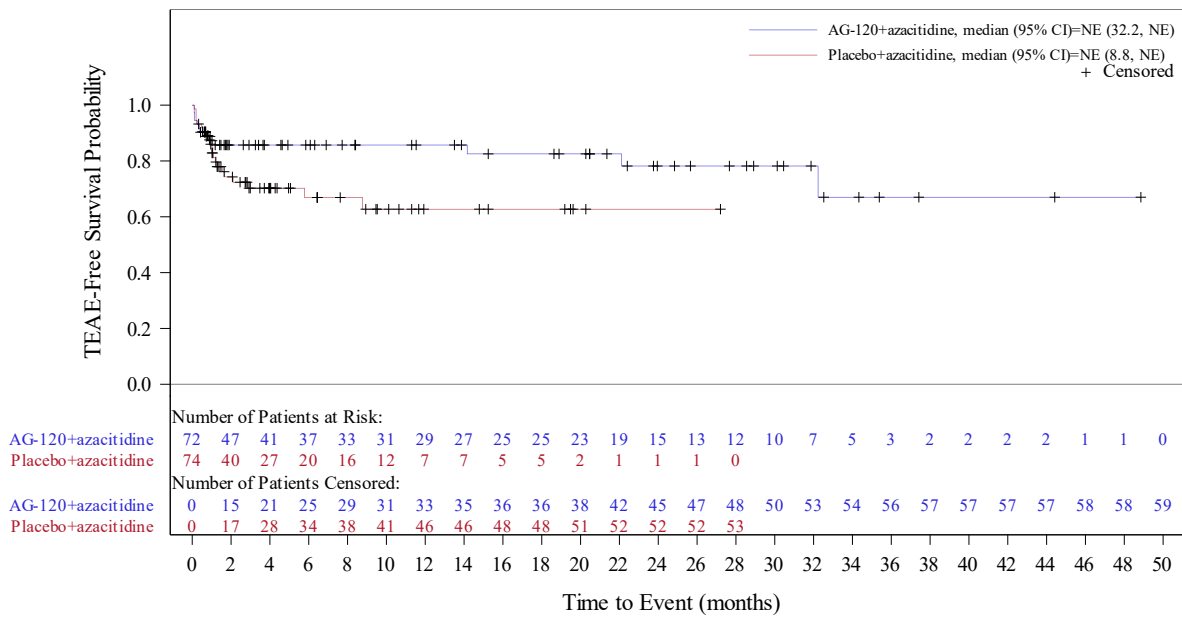


Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

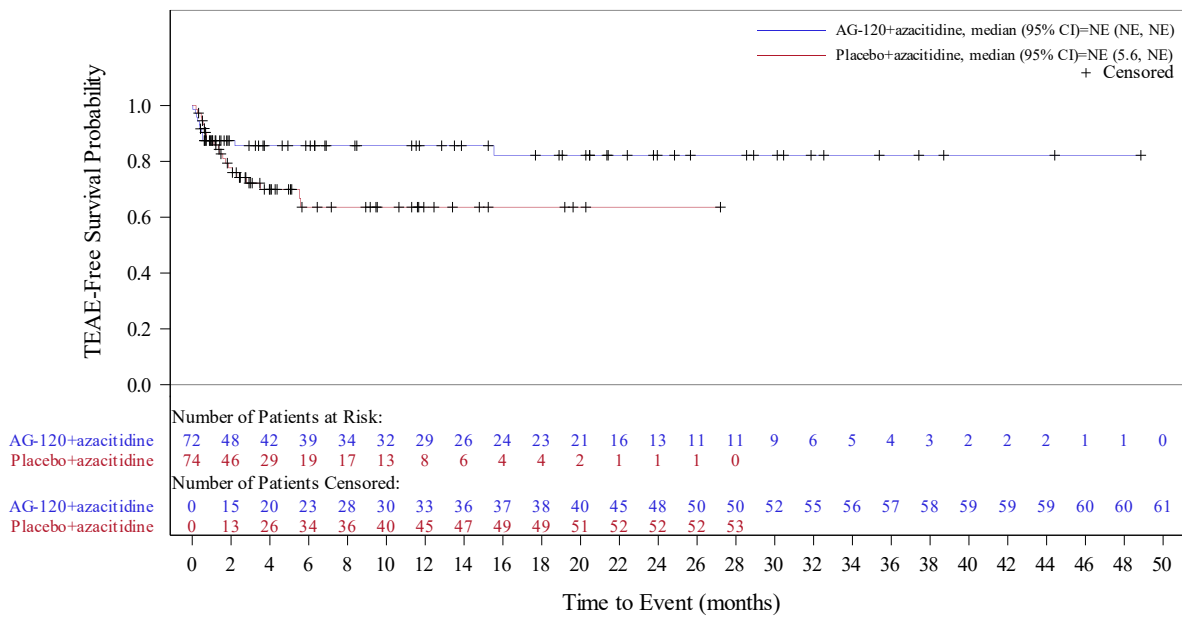


Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

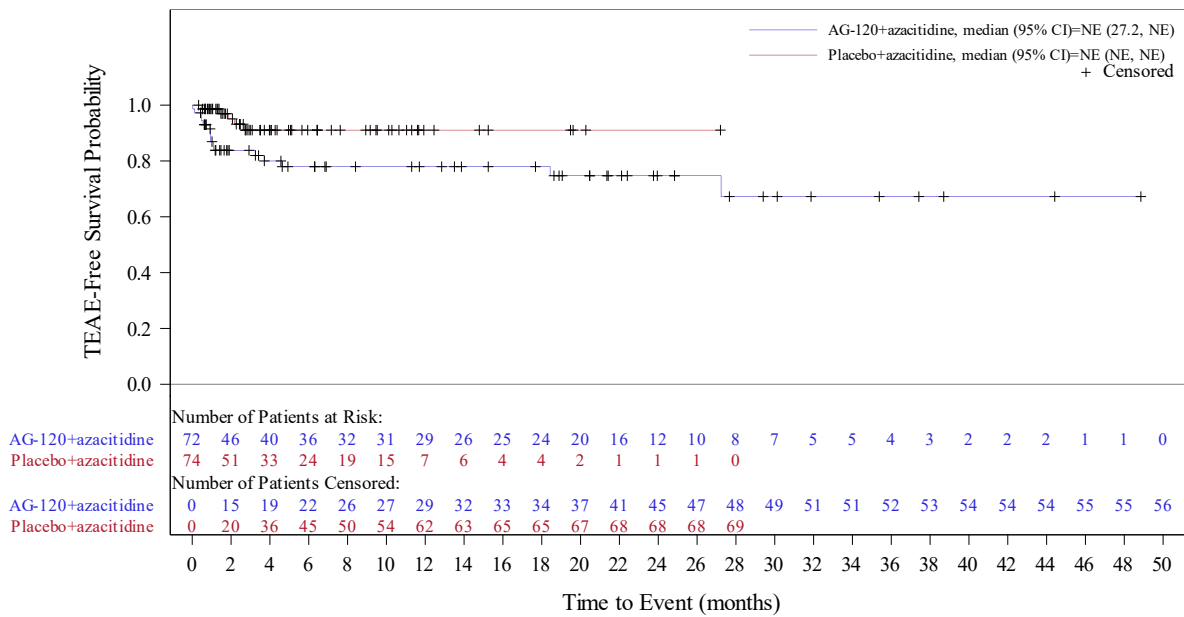


Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

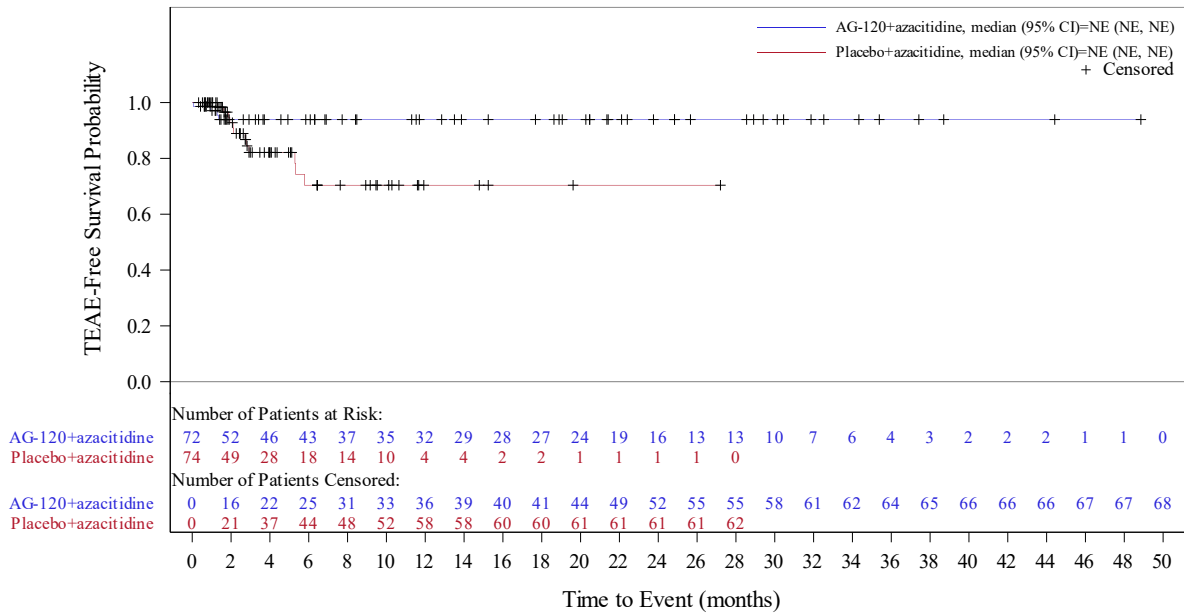


Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	7/73 (9,6 %)	NE [NE; NE]	0,98 [0,33; 2,93]	0,9680
Fieber	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1,18 [0,26; 5,31]	0,8285
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	8/73 (11,0 %)	NE [NE; NE]	0,78 [0,26; 2,36]	0,6563
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	21/71 (29,6 %)	NE [NE; NE]	22/73 (30,1 %)	9,8 [4,3; NE]	0,68 [0,36; 1,27]	0,2201
Febrile Neutropenie	17/71 (23,9 %)	NE [NE; NE]	20/73 (27,4 %)	NE [5,8; NE]	0,63 [0,32; 1,22]	0,1656
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	7/73 (9,6 %)	NE [NE; NE]	0,47 [0,14; 1,64]	0,2263
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	9/71 (12,7 %)	NE [20,6; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	3,01 [0,61; 14,79]	0,1565
Differenzierungssyndrom	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	5,80 [0,69; 48,89]	0,0687
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	28/71 (39,4 %)	19,3 [7,1; NE]	39/73 (53,4 %)	3,5 [1,6; 8,8]	0,56 [0,34; 0,93]	0,0243
Pneumonie	14/71 (19,7 %)	NE [19,3; NE]	16/73 (21,9 %)	NE [NE; NE]	0,74 [0,35; 1,57]	0,4334
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1,70 [0,42; 6,86]	0,4490

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,91 [0,33; 2,53]	0,8534
Fieber	5/72 (6,9 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	1,01 [0,27; 3,83]	0,9836
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	7/72 (9,7 %)	NE [NE; NE]	9/74 (12,2 %)	NE [NE; NE]	0,67 [0,23; 1,97]	0,4651
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	21/72 (29,2 %)	NE [NE; NE]	22/74 (29,7 %)	NE [5,8; NE]	0,71 [0,38; 1,33]	0,2860
Febrile Neutropenie	17/72 (23,6 %)	NE [NE; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [5,8; NE]	0,63 [0,32; 1,23]	0,1693
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	5/72 (6,9 %)	NE [32,0; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,40 [0,12; 1,34]	0,1248
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	3,02 [0,61; 14,82]	0,1539
Differenzierungssyndrom	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	5,76 [0,68; 48,52]	0,0699
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	30/72 (41,7 %)	19,7 [7,1; NE]	42/74 (56,8 %)	2,7 [1,5; 8,8]	0,54 [0,33; 0,87]	0,0113
Pneumonie	14/72 (19,4 %)	NE [NE; NE]	18/74 (24,3 %)	NE [9,3; NE]	0,63 [0,30; 1,31]	0,2121
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	7/72 (9,7 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1,85 [0,47; 7,28]	0,3724
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,18; 6,68]	0,9326

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
PT						
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Konsistent zu den oben gezeigten Ergebnisse zur Reduzierung des Risikos für das Auftreten eines UE von besonderem Interesse: Infektionen und eines UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist auch das Risiko für das Auftreten eines SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin statistisch signifikant um mehr als 40 % reduziert: primärer Datenschnitt vom 18.03.2021: HR [95 %-KI]: 0,56 [0,34; 0,93], p-Wert: 0,0243; Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022: HR [95 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,87], p-Wert: 0,0113.

Nachfolgend werden Kaplan-Meier-Kurven für signifikante Analysen der SUE nach SOC und PT dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für alle dargestellten Analysen der SUE nach SOC und PT sind im Anhang 4-H abgebildet.

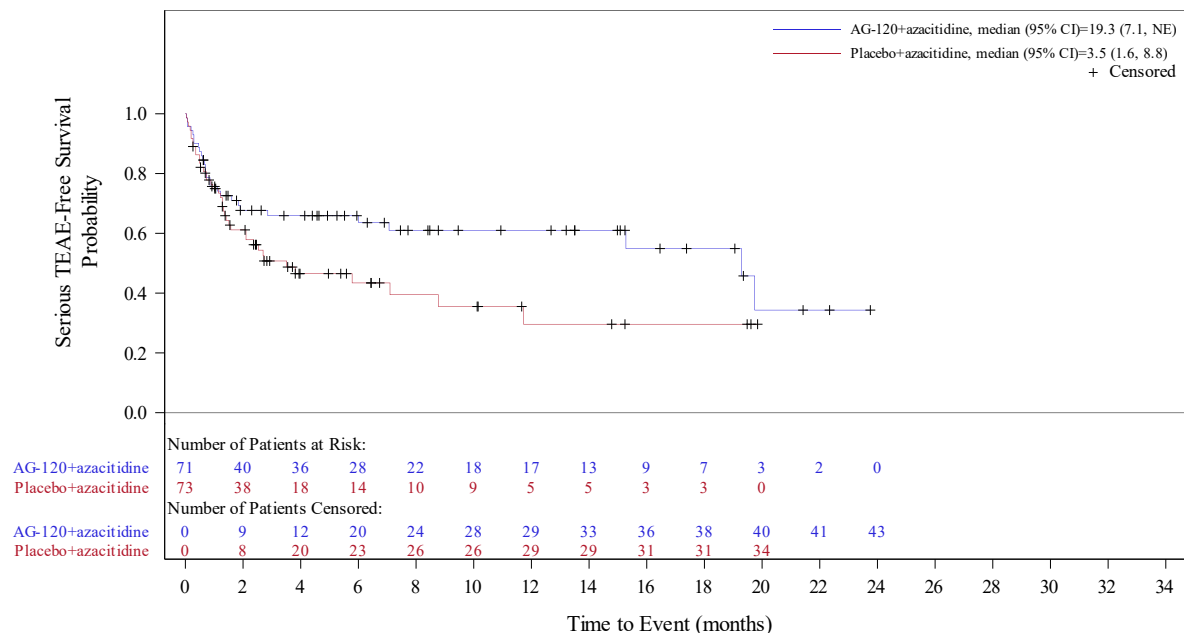


Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

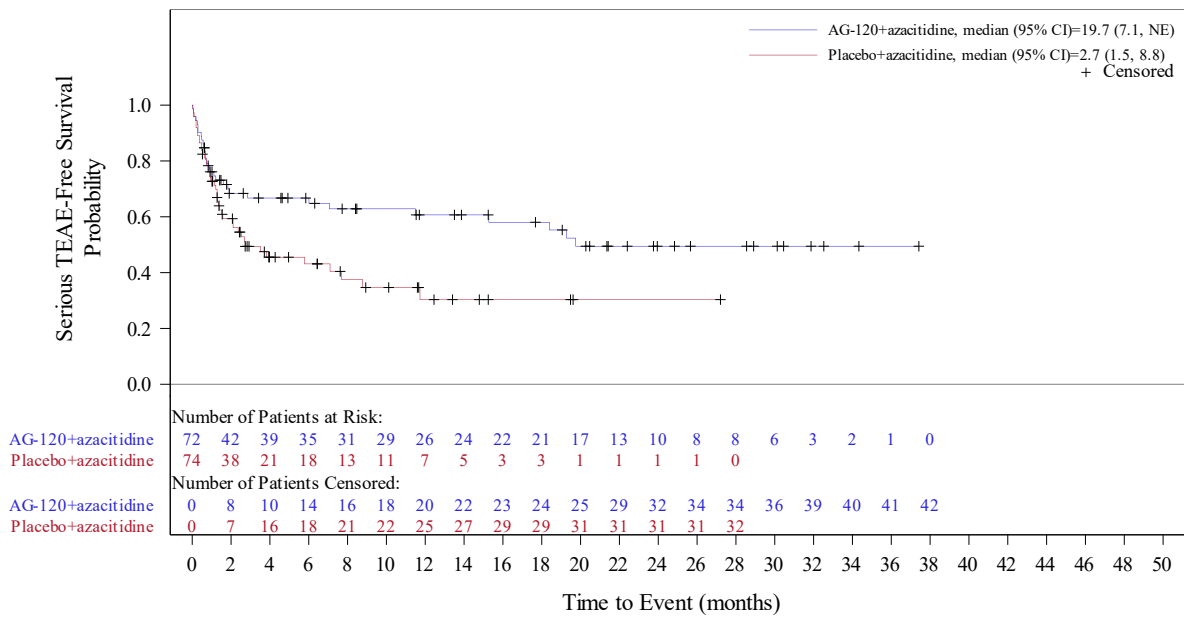


Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für schwere UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	11/73 (15,1 %)	NE [NE; NE]	0,54 [0,19; 1,49]	0,2269
Asthenie	0/71 (0,0 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	8/71 (11,3 %)	NE [19,7; NE]	13/73 (17,8 %)	NE [NE; NE]	0,43 [0,16; 1,15]	0,0858
Lungenembolie	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	1,19 [0,12; 12,04]	0,8804
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	50/71 (70,4 %)	1,8 [0,8; 2,8]	47/73 (64,4 %)	1,5 [1,0; 2,6]	0,81 [0,53; 1,25]	0,3464
Anämie	18/71 (25,4 %)	NE [14,3; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [NE; NE]	0,88 [0,44; 1,74]	0,7113
Febrile Neutropenie	20/71 (28,2 %)	NE [NE; NE]	25/73 (34,2 %)	6,7 [4,2; NE]	0,60 [0,33; 1,10]	0,0937
Leukopenie	5/71 (7,0 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,29 [0,44; 11,86]	0,3081
Neutropenie	19/71 (26,8 %)	20,3 [6,5; NE]	12/73 (16,4 %)	14,1 [13,4; NE]	1,34 [0,62; 2,87]	0,4512
Thrombozytopenie	17/71 (23,9 %)	NE [17,9; NE]	15/73 (20,5 %)	18,2 [12,5; NE]	1,03 [0,50; 2,09]	0,9433
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	12/73 (16,4 %)	NE [NE; NE]	0,64 [0,26; 1,60]	0,3368
Diarrhö	1/71 (1,4 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,21 [0,02; 1,90]	0,1260
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	8/73 (11,0 %)	NE [NE; NE]	0,35 [0,09; 1,34]	0,1095

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Hypotonie	0/71 (0,0 %)	NE [NE; NE]	4/73 (5,5 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	6/71 (8,5 %)	NE [20,6; NE]	4/73 (5,5 %)	NE [NE; NE]	0,77 [0,19; 3,16]	0,7150
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	5/71 (7,0 %)	NE [20,5; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,64 [0,18; 2,29]	0,4880
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	35/71 (49,3 %)	6,0 [1,6; NE]	45/73 (61,6 %)	2,4 [1,3; 5,8]	0,70 [0,44; 1,10]	0,1232
Pneumonie	16/71 (22,5 %)	NE [19,3; NE]	21/73 (28,8 %)	NE [9,3; NE]	0,66 [0,34; 1,28]	0,2139
Sepsis	2/71 (2,8 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,33 [0,07; 1,64]	0,1539
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,90 [0,30; 2,73]	0,8542
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	1,88 [0,34; 10,51]	0,4637
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	22/73 (30,1 %)	NE [5,8; NE]	0,33 [0,15; 0,75]	0,0056
Appetit vermindert	1/71 (1,4 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,13 [0,02; 1,06]	0,0244
Hypokaliämie	2/71 (2,8 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,30 [0,06; 1,52]	0,1242
Hyponatriämie	3/71 (4,2 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,58 [0,14; 2,44]	0,4543
Untersuchungen						
Gesamte SOC	19/71 (26,8 %)	NE [NE; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [5,6; NE]	0,84 [0,44; 1,59]	0,5849
Elektrokardiogramm QT verlängert	7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,93 [0,60; 14,31]	0,1654

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Neutrophilenzahl erniedrigt	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	1,10 [0,33; 3,61]	0,8771
Thrombozytenzahl vermindert	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,74 [0,23; 2,45]	0,6263
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	13/74 (17,6 %)	NE [NE; NE]	0,44 [0,16; 1,19]	0,0968
Asthenie	0/72 (0,0 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	14/74 (18,9 %)	NE [NE; NE]	0,39 [0,15; 1,03]	0,0508
Lungenembolie	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	1,18 [0,11; 12,30]	0,8917
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	51/72 (70,8 %)	1,7 [0,8; 2,8]	49/74 (66,2 %)	1,5 [1,0; 2,4]	0,84 [0,55; 1,28]	0,4211
Anämie	19/72 (26,4 %)	NE [NE; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [NE; NE]	0,85 [0,44; 1,65]	0,6288
Febrile Neutropenie	20/72 (27,8 %)	NE [NE; NE]	25/74 (33,8 %)	9,8 [4,5; NE]	0,60 [0,33; 1,10]	0,0968
Leukopenie	5/72 (6,9 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,34 [0,45; 12,08]	0,2969
Neutropenie	22/72 (30,6 %)	25,0 [6,5; NE]	16/74 (21,6 %)	13,4 [11,1; NE]	1,03 [0,52; 2,06]	0,9221
Thrombozytopenie	18/72 (25,0 %)	NE [21,9; NE]	14/74 (18,9 %)	NE [12,5; NE]	1,05 [0,51; 2,16]	0,9045
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	9/72 (12,5 %)	NE [32,0; NE]	15/74 (20,3 %)	NE [NE; NE]	0,50 [0,21; 1,19]	0,1104
Diarrhö	1/72 (1,4 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0,17 [0,02; 1,47]	0,0677
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	5/72 (6,9 %)	NE [NE; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,35 [0,09; 1,33]	0,1085

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Hypotonie	0/72 (0,0 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	0,76 [0,18; 3,10]	0,6970
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0,72 [0,22; 2,41]	0,5960
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	37/72 (51,4 %)	7,1 [1,8; NE]	47/74 (63,5 %)	2,3 [1,3; 4,4]	0,69 [0,45; 1,08]	0,1030
Pneumonie	16/72 (22,2 %)	NE [NE; NE]	22/74 (29,7 %)	NE [9,3; NE]	0,60 [0,31; 1,16]	0,1267
Sepsis	2/72 (2,8 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0,33 [0,07; 1,61]	0,1479
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,01 [0,34; 2,96]	0,9874
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	5/74 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,46 [0,11; 1,98]	0,2879
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	2/72 (2,8 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	0,21 [0,02; 1,87]	0,1220
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1,24 [0,27; 5,65]	0,7781
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	25/74 (33,8 %)	NE [4,5; NE]	0,32 [0,15; 0,68]	0,0020
Appetit vermindert	1/72 (1,4 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0,13 [0,02; 1,08]	0,0263
Hypokaliämie	2/72 (2,8 %)	NE [NE; NE]	7/74 (9,5 %)	NE [NE; NE]	0,24 [0,05; 1,16]	0,0541

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
PT						
Hyponatriämie	3/72 (4,2 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0,48 [0,12; 1,93]	0,2925
Untersuchungen						
Gesamte SOC	25/72 (34,7 %)	27,2 [18,3; NE]	19/74 (25,7 %)	NE [8,3; NE]	0,93 [0,50; 1,74]	0,8293
Elektrokardiogramm QT verlängert	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	3,04 [0,62; 14,87]	0,1492
Neutrophilenzahl erniedrigt	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	5/74 (6,8 %)	NE [NE; NE]	1,19 [0,37; 3,81]	0,7754
Thrombozytenzahl vermindert	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,00 [0,34; 3,00]	0,9940
Leukozytenzahl erniedrigt	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	0,63 [0,10; 3,75]	0,6052
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [18,7; NE]	0,82 [0,17; 3,94]	0,8014
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der schweren UE nach SOC und PT zeigte sich in der Studie AGILE ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Behandlung mit Placebo + Azacitidin für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowohl für den primären Datenschnitt vom 18.03.2021 (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,15; 0,75], p-Wert: 0,0056) als auch den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,15; 0,68], p-Wert: 0,0020).

Nachfolgend werden Kaplan-Meier-Kurven für signifikante Analysen der schweren UE nach SOC und PT dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für alle dargestellten Analysen der schweren UE nach SOC und PT sind im Anhang 4-H abgebildet.

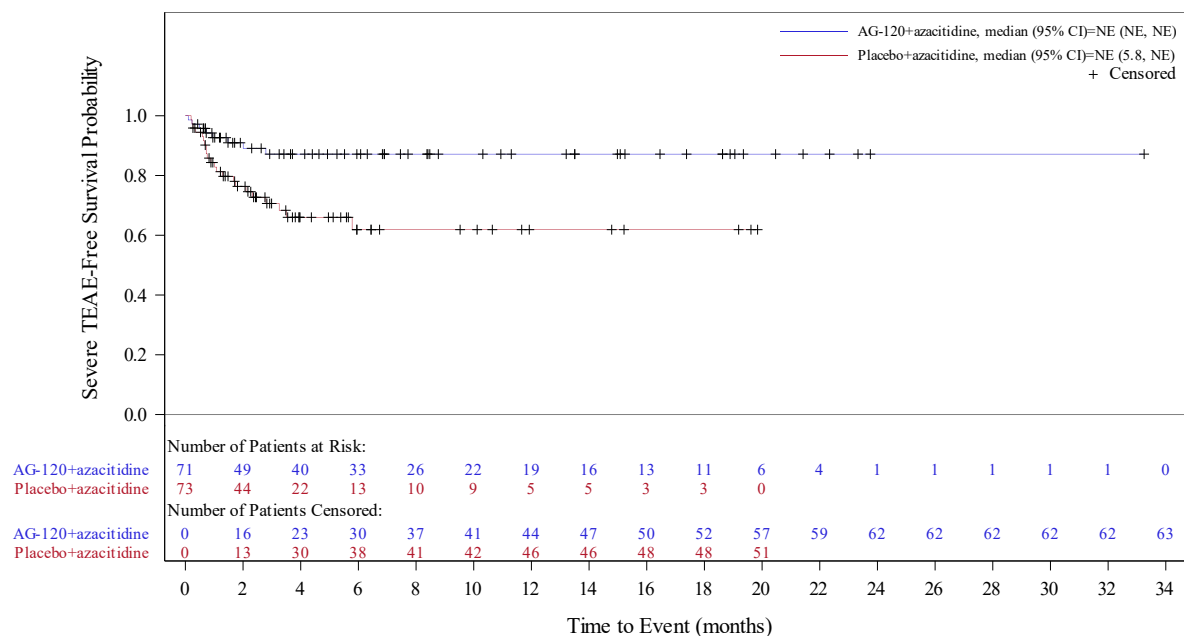


Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

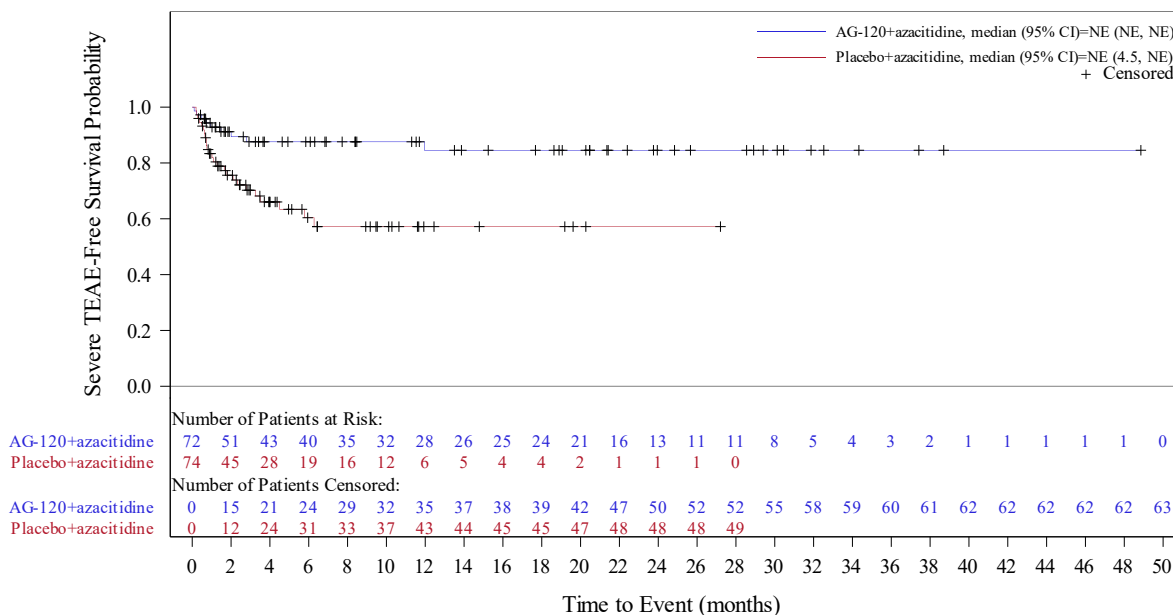


Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-59: Ergebnisse für UE, die zum Tod führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	3/73 (4,1 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/71 (0,0 %)	2/73 (2,7 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1/71 (1,4 %)	1/73 (1,4 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	2/73 (2,7 %)
Lungenerkrankung	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Lungenembolie	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Febrile Neutropenie	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Adenokarzinom	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/71 (4,2 %)	14/73 (19,2 %)
Abdominelle Infektion	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
COVID-19	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Pneumonie	1/71 (1,4 %)	5/73 (6,8 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Sepsis	0/71 (0,0 %)	2/73 (2,7 %)
Septischer Schock	1/71 (1,4 %)	2/73 (2,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	0/73 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	2/71 (2,8 %)	0/73 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Krampfanfall	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Delirium	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	3/74 (4,1 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/72 (0,0 %)	2/74 (2,7 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1/72 (1,4 %)	1/74 (1,4 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	3/74 (4,1 %)
Hämoptö	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Lungenerkrankung	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Lungenembolie	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Febrile Neutropenie	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Adenokarzinom	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	15/74 (20,3 %)
Abdominelle Infektion	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
COVID-19	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Pneumonie	2/72 (2,8 %)	6/74 (8,1 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Sepsis	0/72 (0,0 %)	2/74 (2,7 %)
Septischer Schock	1/72 (1,4 %)	2/74 (2,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	0/74 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	2/72 (2,8 %)	0/74 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Krampfanfall	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Delirium	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
AML: Akute myeloische Leukämie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Konsistent zur bisher gezeigten Reduktion der Infektionen im Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm zeigt sich auch bei den UE, die zum Tod führen, eine um mehr als 70 % reduzierte Wahrscheinlichkeit, an einer Infektion zu versterben. Der Anteil der Patienten mit einem UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, das zum Tod führt, lag in der Studie AGILE zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei 4,2 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 19,2 %. Die

Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm hatten 5,6 % der Patienten und im Placebo + Azacitidin-Arm 20,3 % der Patienten eine tödliche Infektion.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	3/73 (4,1 %)
Asthenie	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/71 (1,4 %)	1/73 (1,4 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	2/73 (2,7 %)
Akute respiratorische Insuffizienz	1/71 (1,4 %)	1/73 (1,4 %)
Pleuraerguss	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Lungenembolie	2/71 (2,8 %)	0/73 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	5/71 (7,0 %)	2/73 (2,7 %)
Anämie	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Febrile Neutropenie	2/71 (2,8 %)	1/73 (1,4 %)
Neutropenie	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Thrombozytopenie	2/71 (2,8 %)	1/73 (1,4 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/71 (2,8 %)	1/73 (1,4 %)
Divertikelperforation	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Mundulzeration	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Neutropene Kolitis	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	3/71 (4,2 %)	1/73 (1,4 %)
Adenokarzinom	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Differenzierungssyndrom	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Adenokarzinom der Lunge	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Neubildung der Lunge bösartig	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/71 (4,2 %)	14/73 (19,2 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	1/71 (1,4 %)	1/73 (1,4 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
COVID-19	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Enterokokken-Infektion	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Pneumonie	0/71 (0,0 %)	5/73 (6,8 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Sepsis	0/71 (0,0 %)	3/73 (4,1 %)
Septischer Schock	0/71 (0,0 %)	2/73 (2,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	0/73 (0,0 %)
Zerebrale Ischämie	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Krampfanfall	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	1/73 (1,4 %)
Delirium	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Schlaflosigkeit	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Datenschnitt vom 30.06.2022		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	3/74 (4,1 %)
Asthenie	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/72 (1,4 %)	1/74 (1,4 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	2/74 (2,7 %)
Akute respiratorische Insuffizienz	1/72 (1,4 %)	1/74 (1,4 %)
Pleuraerguss	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Lungenembolie	2/72 (2,8 %)	0/74 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	6/72 (8,3 %)	2/74 (2,7 %)
Anämie	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Febrile Neutropenie	2/72 (2,8 %)	1/74 (1,4 %)
Neutropenie	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Thrombozytopenie	3/72 (4,2 %)	1/74 (1,4 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/72 (2,8 %)	1/74 (1,4 %)
Divertikelperforation	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Mundulzeration	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Neutropene Kolitis	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	3/72 (4,2 %)	1/74 (1,4 %)
Adenokarzinom	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Differenzierungssyndrom	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Adenokarzinom der Lunge	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Neubildung der Lunge bösartig	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/72 (4,2 %)	14/74 (18,9 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	1/72 (1,4 %)	1/74 (1,4 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
COVID-19	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Enterokokken-Infektion	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Pneumonie	0/72 (0,0 %)	5/74 (6,8 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Sepsis	0/72 (0,0 %)	3/74 (4,1 %)
Septischer Schock	0/72 (0,0 %)	2/74 (2,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	0/74 (0,0 %)
Zerebrale Ischämie	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Krampfanfall	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Nierenerkrankung	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	1/74 (1,4 %)
Delirium	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Schlaflosigkeit	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Myalgie	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	2/72 (2,8 %)	0/74 (0,0 %)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Thrombozytenzahl vermindert	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
AML: Akute myeloische Leukämie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA		

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

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens eines UE, SUE und tödlichen UE der SOC Infektionen

und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen.

Das durch den Wirkmechanismus denkbare Auftreten eines Differenzierungssyndroms oder einer QT-Verlängerung war in der Studie AGILE nicht statistisch signifikant erhöht. Um den sicheren Einsatz von Ivosidenib zu gewähren, wurden in Abstimmung mit der EMA Vorsichtsmaßnahmen für Behandler in die Fachinformation aufgenommen sowie eine spezielle Patienteninformation als Packungsbeilage beigelegt (EMA 2023a; Servier Deutschland GmbH 2023d).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erfassung von Nebenwirkungen stellt auch im klinischen Alltag einen wichtigen Aspekt der ärztlichen Behandlung und Therapieüberwachung dar. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Gesamtüberleben											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ereignisfreies Überleben											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CR											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CR+CRh											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ORR											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CR+CRi inkl. CRp											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Dauer des Ansprechens											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Infektionen											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 *											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS *											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 *											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verträglichkeit											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>*: Subgruppenanalysen wurden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht durchgeführt.</p> <p>Subgruppenkategorien: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja, nein), De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja, nein), Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien, Japan / Rest der Welt), Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1, ≥ 2), Geschlecht (männlich, weiblich), Ethnische Zugehörigkeit (Weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch oder andere [schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein]), Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn (Niedriges Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko), WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, therapieassoziierte myeloide Neoplasien oder nicht anderweitig spezifizierte AML), Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9/l$, $> 5 \times 10^9/l$), Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn ($\leq 50 \%$, $> 50 \%$)</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; IRT: Interactive Response Technology; ORR: Objektive Ansprechrate; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization</p>											

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Es werden nur Subgruppenanalysen dargestellt, wenn für beide Arme mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Aufgrund geringer Ereigniszahlen (n < 10 in mindestens einem Arm) werden für die folgenden Endpunkte / Datenschnitte / Populationen keine Subgruppenanalysen dargestellt:

Tabelle 4-62: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen der Studie AGILE

Endpunkt	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022
Dauer des Ansprechens	×	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Leukozytose	×	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher	×	×
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen – Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert	–	×
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen – Gewicht erniedrigt	×	×
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit	–	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten	–	×
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen – Hämatom	×	×
Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	×	×
×: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt nicht dargestellt, da in mindestens einem Arm < 10 Ereignisse aufgetreten sind ✓: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt dargestellt –: In der Hauptanalyse keine Daten, keine Ereignisse, den Schwellenwert nicht erreicht oder keine signifikanten Effekte MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-63: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für AGILE – Teil 1

Endpunkt Studie	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt- bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht
Gesamtüberleben						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,9777	0,5719	0,2106	0,9619	0,7014	0,2963
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,8267	0,5759	0,3345	0,9350	0,7415	0,3099
Ereignisfreies Überleben						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,6448	0,5793	0,1142	0,6300	0,7938	0,7872
CR						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,9007	0,6237	0,0916	0,1002	0,5143	0,5152
CR+CRh						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,6863	0,4683	0,1178	0,1106	0,8737	0,1954
ORR						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,6110	0,8543	0,6929	0,3958	0,4305	0,3481
CR+CRi inkl. CRp						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,7830	0,7669	0,1625	0,1355	0,6687	0,3614
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,3375	0,7059	0,1783	0,0519	0,4883	0,3088

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt- bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,1060	0,2943	0,0634	0,0531	0,3686	0,0722
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,1988	0,4231	0,7175	0,1428	0,6395	0,0558
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,8664	0,8067	0,3083	0,4703	0,7739	0,5953
Jegliche Infektionen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,2676	0,2933	0,4949	0,6660	0,7332	0,9124
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,3292	0,3423	0,4583	0,9463	0,7645	0,7952
Schwerwiegende Infektionen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,0479	0,0843	0,8122	0,4331	0,2768	0,6875
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,0932	0,1324	0,6648	0,6064	0,1192	0,7166
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,1436	0,1021	0,7329	0,6240	0,2164	0,8186
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,2529	0,1833	0,6181	0,9736	0,1983	0,7533
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,8052	0,4839	0,5293	0,0423	0,1223	0,0856
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,6981	0,3939	0,4329	0,0243	0,0779	0,0492
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,2915	0,5920	0,4209	0,7365	0,2339	0,8824
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,4432	0,7628	0,2753	0,9035	0,2475	0,9774

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,3296	0,4701	0,3744	0,2249	0,7174	0,4786
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,3007	0,4266	0,3360	0,1330	0,4612	0,6154
UE, die zum Therapieabbruch führen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,6958	0,3953	0,8605	0,9494	0,0761	0,1434
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,8136	0,5085	0,8376	0,9109	0,0865	0,2875
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,8052	0,4839	0,5293	0,0423	0,1223	0,0856
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,6981	0,3939	0,4329	0,0243	0,0779	0,0492
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,2915	0,5920	0,4209	0,7365	0,2339	0,8824
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,4432	0,7628	0,2753	0,9035	0,2475	0,9774
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,3296	0,4701	0,3744	0,2249	0,7174	0,4786
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,3007	0,4266	0,3360	0,1330	0,4612	0,6154
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,6958	0,3953	0,8605	0,9494	0,0761	0,1434
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,8136	0,5085	0,8376	0,9109	0,0865	0,2875
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,0394	0,2600	p=0,7514	0,3328	0,2013	0,3130

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt- bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,0685	0,3503	p=0,7869	0,3898	0,5975	0,1606
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,2940	0,2017	0,2000	0,3121	0,7705	0,9416
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,2589	0,1701	0,1031	0,2877	0,8621	0,6200
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,7273	0,7163	0,9903	0,7627	0,2343	0,7520
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,8092	0,7999	0,9897	0,8140	0,2125	0,9834
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,2676	0,2933	0,4949	0,6660	0,7332	0,9124
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,3292	0,3423	0,4583	0,9463	0,7645	0,7952
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,0912	0,3480	0,7431	0,0823	0,4320	0,6963
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,1793	0,5137	0,8715	0,0780	0,5072	0,9430
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,0131	0,1024	0,6003	0,0651	0,9957	0,8488
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypokaliämie						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,7181	0,3458	0,9184	0,8033	0,6355	0,5255
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,7830	0,3956	0,9266	0,7730	0,7297	0,5145
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,1403	0,7024	0,4560	0,0552	0,7105	0,7470

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt- bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,4324	0,7601	0,4389	0,6944	0,0793	0,9975
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,0479	0,0843	0,8122	0,4331	0,2768	0,6875
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,0932	0,1324	0,6648	0,6064	0,1192	0,7166
Subgruppenkategorien (Auswahl): De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja, nein), De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja, nein), Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien, Japan / Rest der Welt), Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1, ≥ 2), Geschlecht (männlich, weiblich) CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR: Objektive Ansprechrate; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für AGILE – Teil 2

Endpunkt Studie	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO- Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Gesamtüberleben					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,7199	0,9735	0,6777	0,7239	0,5376
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,7324	0,6673	0,9250	0,8519	0,7780
Ereignisfreies Überleben					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,3711	0,2291	0,8140	0,9069	0,5289
CR					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,3304	0,7777	0,8240	0,4281	0,5396
CR+CRh					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,6487	0,1654	0,7058	0,8371	0,7306
ORR					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,3304	0,4917	0,3809	0,9227	0,7497
CR+CRi inkl. CRp					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,6319	0,4709	0,4021	0,8822	0,7774
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,6218	0,6786	0,3532	0,8364	0,4885
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,4242	0,6120	0,4955	0,7259	0,5014
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,2152	0,9168	0,4740	0,3058	0,4616
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,4877	0,8842	0,4727	0,7310	0,6973

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO- Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Jegliche Infektionen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,9933	0,0775	0,4902	0,5617	0,6420
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,7859	0,1634	0,3705	0,6562	0,5936
Schwerwiegende Infektionen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,2118	0,4406	0,2280	0,5702	0,3835
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,1427	0,1469	0,2491	0,4522	0,3384
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,4866	0,2615	0,2419	0,7372	0,6362
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,4358	0,2869	0,2541	0,7079	0,7168
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,5924	0,3866	0,8159	0,9301	0,1003
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,5028	0,3079	0,7709	0,7852	0,0618
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,4278	0,0879	0,2511	0,9694	0,0618
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,2114	0,0979	0,1377	0,8520	0,0640
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,6384	0,7637	0,8270	0,5714	0,2393
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,5758	0,7834	0,9120	0,6504	0,1362
UE, die zum Therapieabbruch führen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,7723	0,8838	0,2276	0,7443	0,6751

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,9047	0,8790	0,2056	0,5874	0,8874
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,5924	0,3866	0,8159	0,9301	0,1003
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,5028	0,3079	0,7709	0,7852	0,0618
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,4278	0,0879	0,2511	0,9694	0,0618
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,2114	0,0979	0,1377	0,8520	0,0640
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,6384	0,7637	0,8270	0,5714	0,2393
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,5758	0,7834	0,9120	0,6504	0,1362
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,7723	0,8838	0,2276	0,7443	0,6751
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,9047	0,8790	0,2056	0,5874	0,8874
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,5965	0,3593	0,1831	0,2576	0,1634
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,7635	0,5418	0,6324	0,1065	0,4753
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,1841	0,7404	0,7432	0,7800	0,2838
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,1318	0,9461	0,7516	0,8471	0,4511

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO- Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,9999	0,9182	0,9218	0,9417	0,2591
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,9999	0,8509	0,9844	0,7992	0,5653
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,9933	0,0775	0,4902	0,5617	0,6420
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,7859	0,1634	0,3705	0,6562	0,5936
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,9143	0,9065	0,1716	0,6012	0,6808
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,9433	0,8999	0,1924	0,9056	0,6118
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,4915	0,6311	0,6135	0,2977	0,5833
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypokaliämie					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,9220	0,9369	0,0968	0,4889	0,1426
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,9259	0,9576	0,1169	0,5553	0,1300
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,1390	0,1008	0,7100	0,7376	0,7646
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,4167	0,0222	0,6721	0,7556	0,0505
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	0,2118	0,4406	0,2280	0,5702	0,3835

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	0,1427	0,1469	0,2491	0,4522	0,3384
<p>Subgruppenkategorien (Auswahl): Ethnische Zugehörigkeit (Weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch oder andere [schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein]), Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn (Niedriges Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko), WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, therapieassoziierte myeloide Neoplasien oder nicht anderweitig spezifizierte AML), Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9/l$, $> 5 \times 10^9/l$), Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn ($\leq 50\%$, $> 50\%$)</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR: Objektive Ansprechrate; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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 Folgenden werden Subgruppen mit signifikanten Interaktionen dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Schwerwiegende Infektionen

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für schwerwiegende Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	20/55 (36,4 %)	19,3 [7,1; NE]	33/55 (60,0 %)	2,5 [1,3; 8,8]	0,45 [0,25; 0,80]	0,0055
nein	8/16 (50,0 %)	2,9 [0,7; NE]	6/18 (33,3 %)	7,1 [1,6; NE]	1,45 [0,50; 4,20]	0,4941
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl</p>						

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen bei der Subgruppe de-novo-Status gemäß IRT in der Studie AGILE das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ja statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,25; 0,80], p-Wert: 0,0055). Der Effekt in der Gruppe nein ist entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,45 [0,50; 4,20], p-Wert: 0,4941). Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ergibt sich keine signifikante Interaktion.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

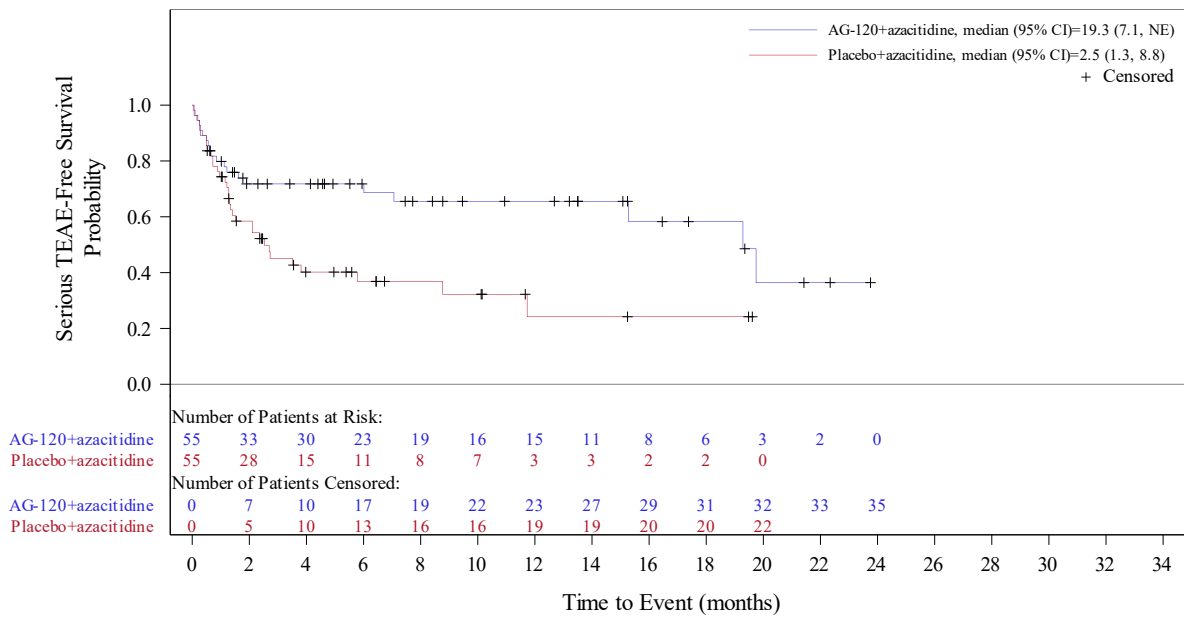


Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

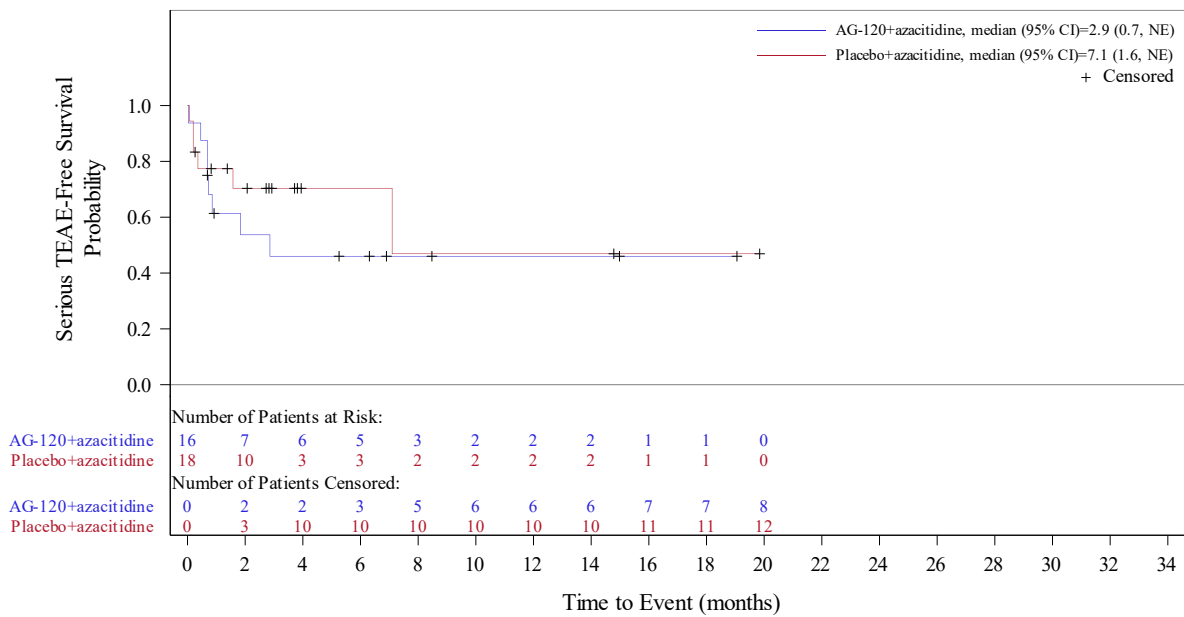


Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.2.2 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	32/33 (97,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	31/31 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,72 [0,41; 1,29]	0,2714
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,65 [0,96; 2,82]	0,0677
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	32/33 (97,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	31/31 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,72 [0,41; 1,29]	0,2714
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,65 [0,96; 2,82]	0,0677
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	33/34 (97,1 %)	0,1 [0,0; 0,2]	31/31 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,66 [0,37; 1,18]	0,1569
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,63 [0,96; 2,78]	0,0707
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	30/31 (96,8 %)	0,1 [0,0; 0,1]	37/37 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,70 [0,39; 1,23]	0,2123
Männlich	41/41 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	37/37 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,38 [0,81; 2,35]	0,2355
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	33/34 (97,1 %)	0,1 [0,0; 0,2]	31/31 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,66 [0,37; 1,18]	0,1569
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,63 [0,96; 2,78]	0,0707
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	30/31 (96,8 %)	0,1 [0,0; 0,1]	37/37 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,70 [0,39; 1,23]	0,2123
Männlich	41/41 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	37/37 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,38 [0,81; 2,35]	0,2355

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt UE bei der Subgruppe Alter in der Studie AGILE das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe < 75 Jahre statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,41; 1,29], p-Wert: 0,2714). Der Effekt in der Gruppe ≥ 75 Jahre ist entgegengerichtet und ebenfalls statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,65 [0,96; 2,82], p-Wert: 0,0677). Die Ergebnisse für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 sind ähnlich. In der Studie AGILE ist für die Gruppe < 75 Jahre das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,37; 1,18], p-Wert: 0,1569). Der Effekt in der Gruppe ≥ 75 Jahre ist entgegengerichtet und ebenfalls statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,63 [0,96; 2,78], p-Wert: 0,0707). Die Analysen der UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ist für den Endpunkt UE bei der Subgruppe Geschlecht in der Studie AGILE das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe weiblich statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,39; 1,23], p-Wert: 0,2123). Der Effekt in der Gruppe männlich ist entgegengerichtet und ebenfalls statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,38 [0,81; 2,35], p-Wert: 0,2355). Die Analysen der UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

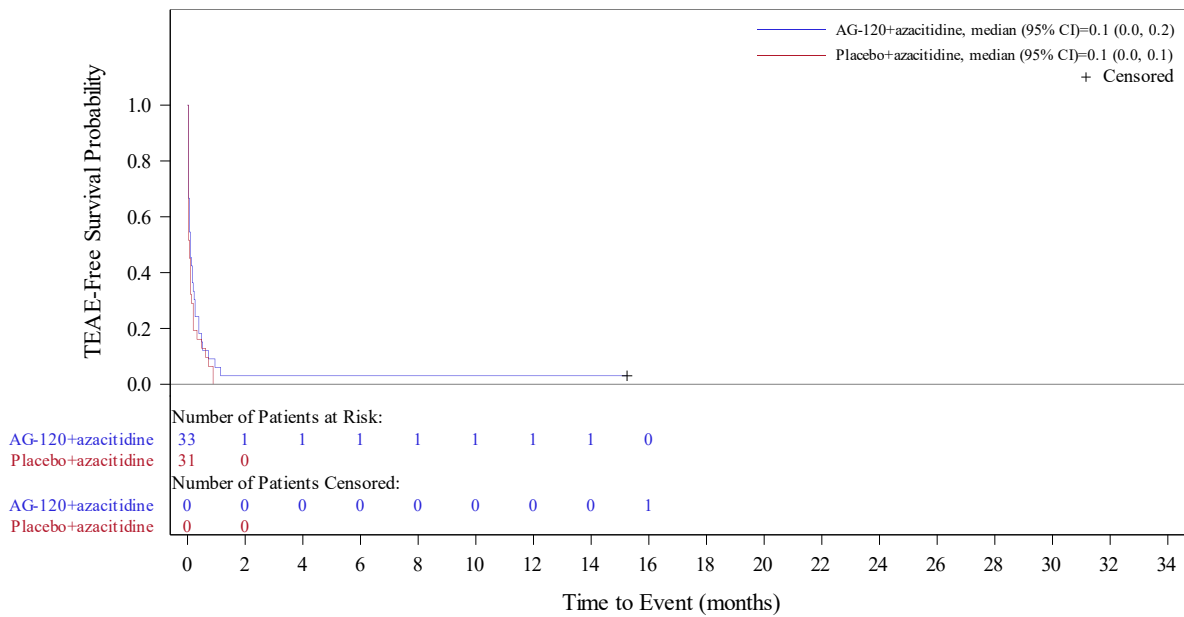


Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

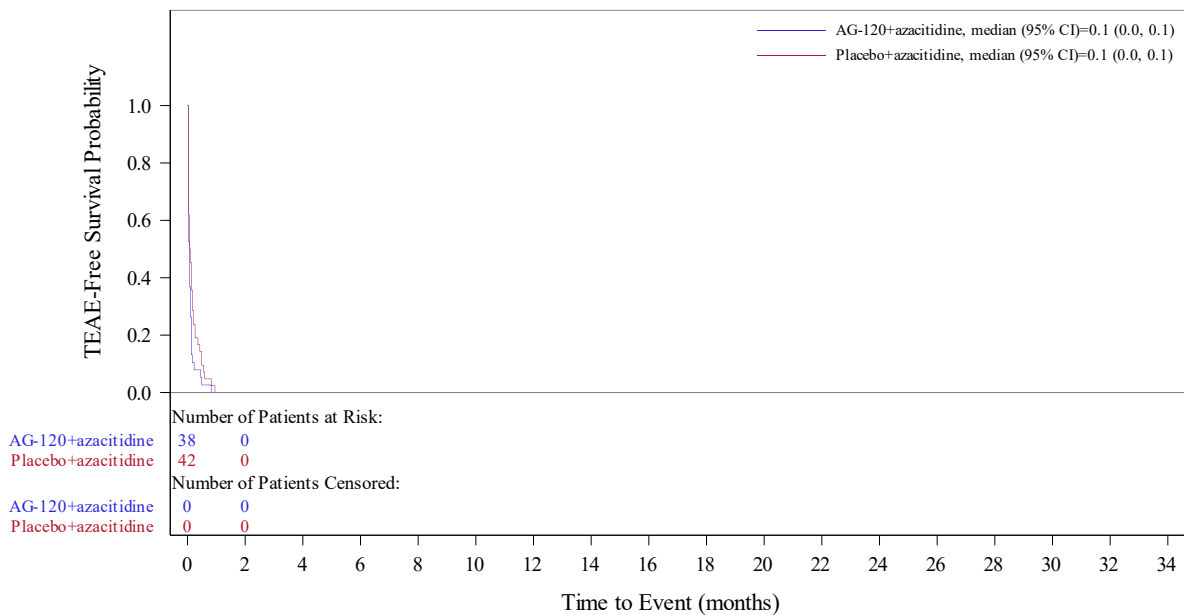


Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

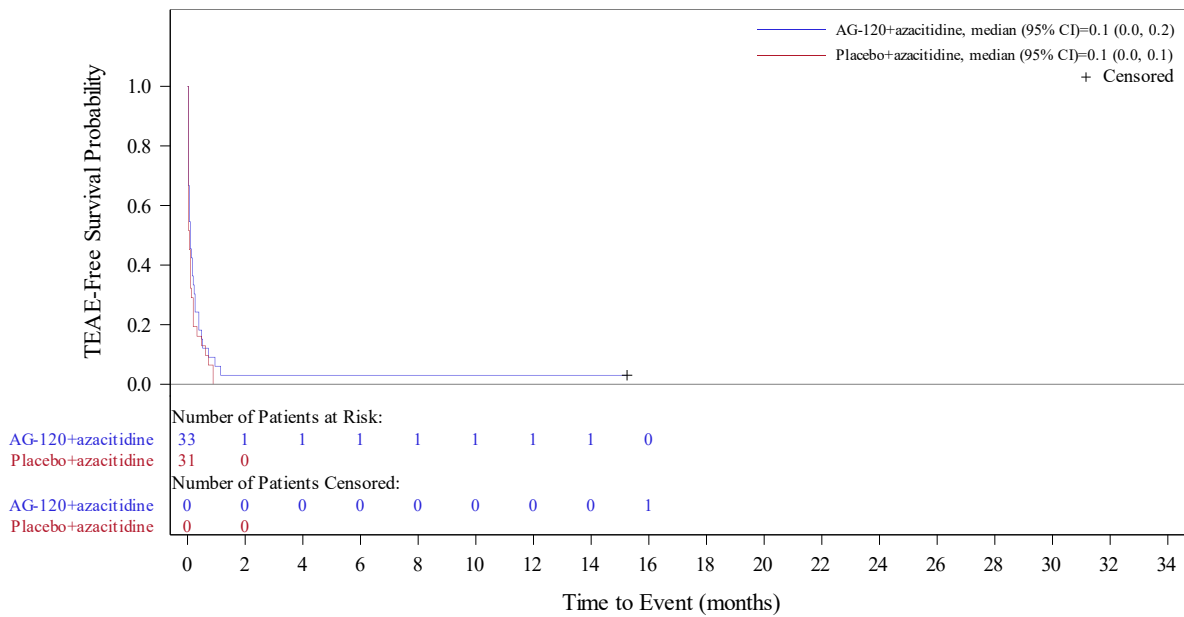


Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

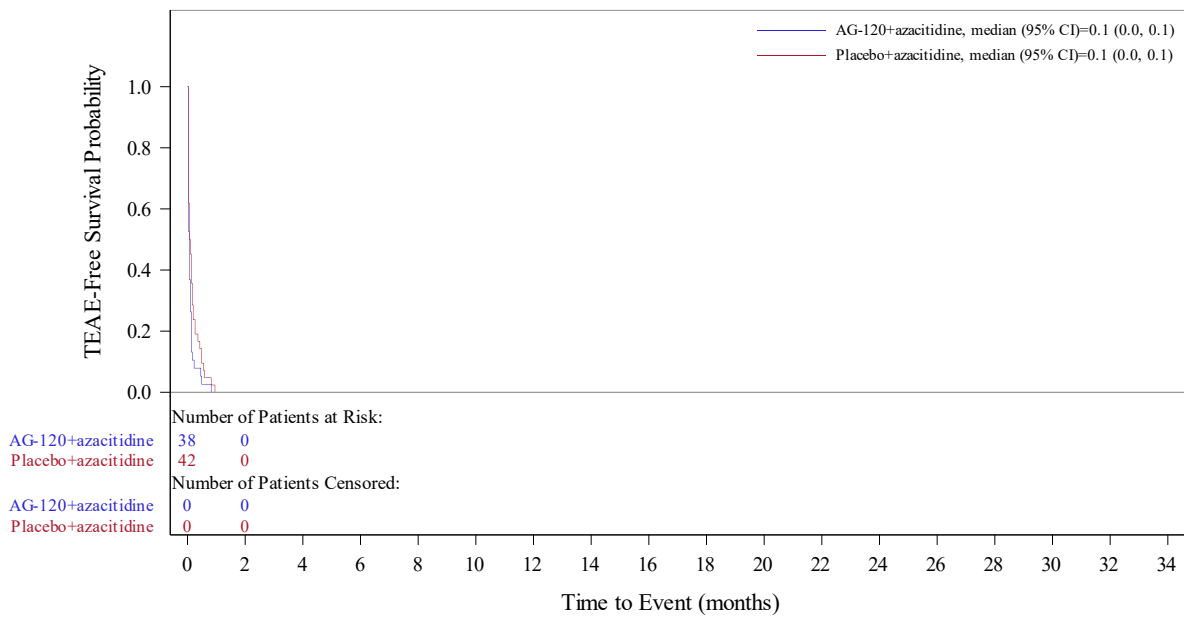


Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

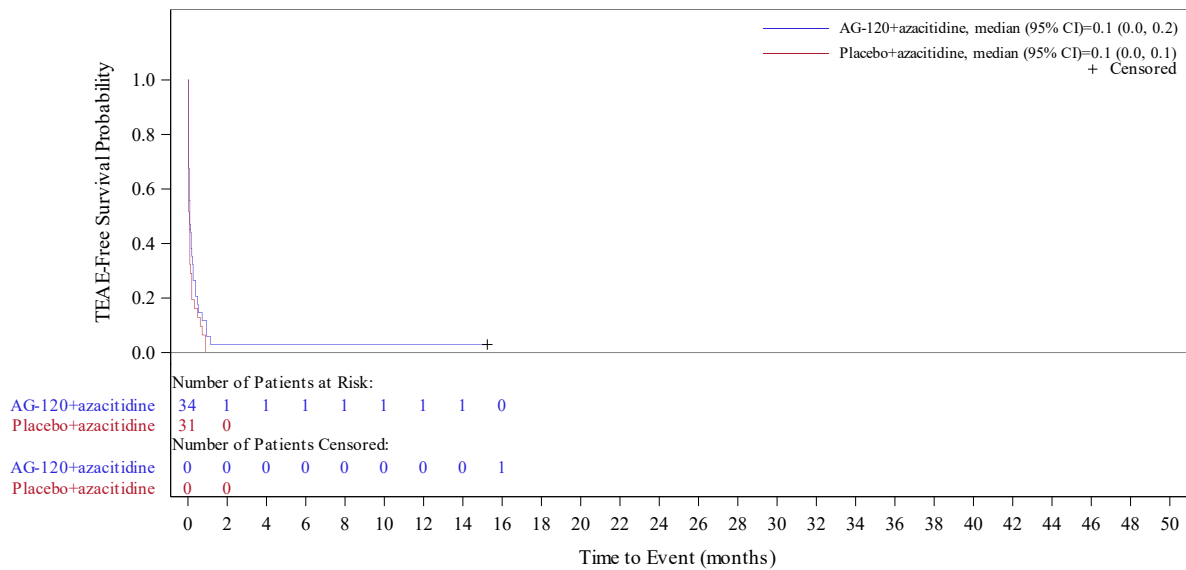


Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

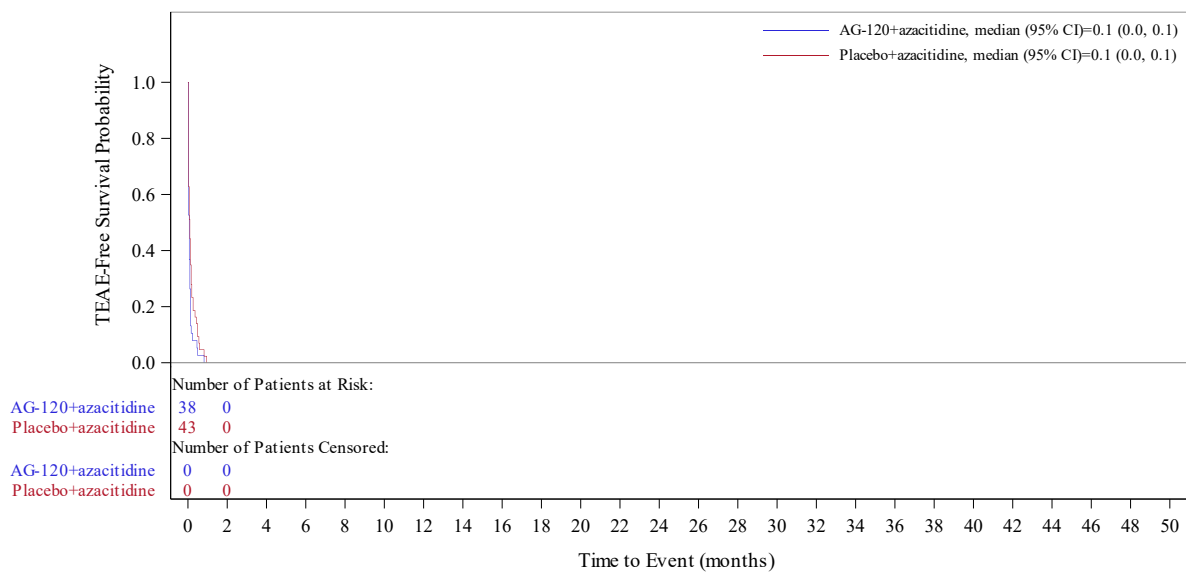


Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (\geq 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

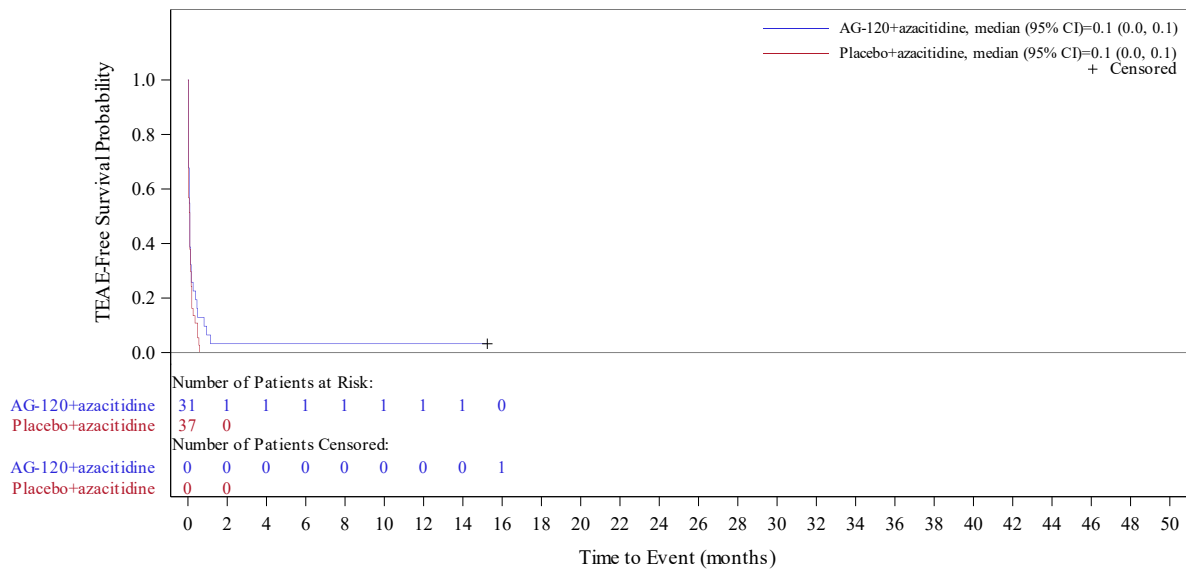


Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

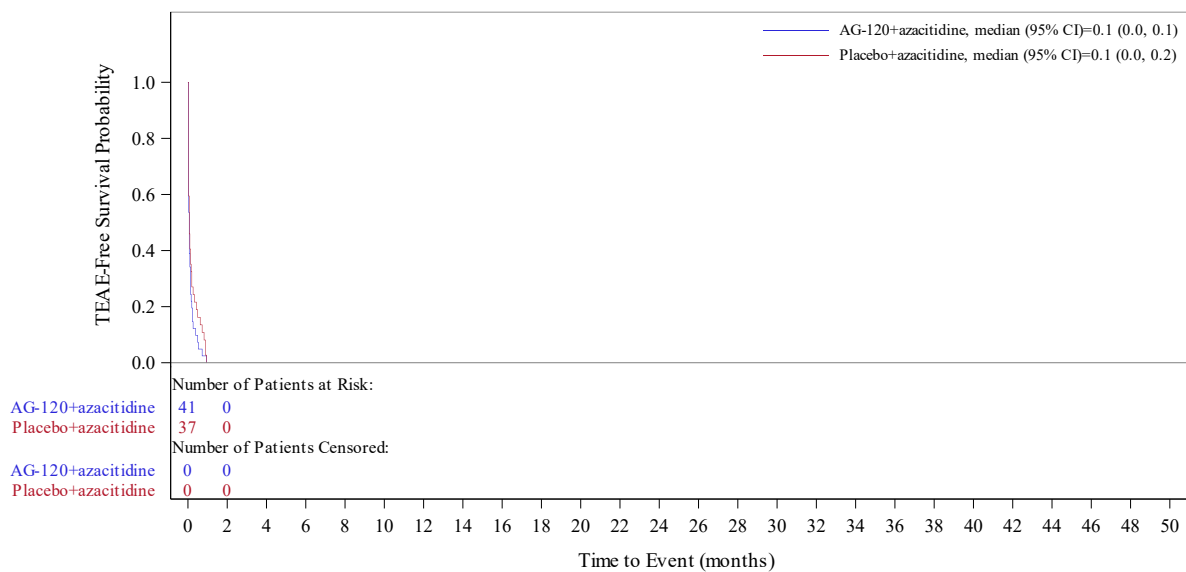


Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

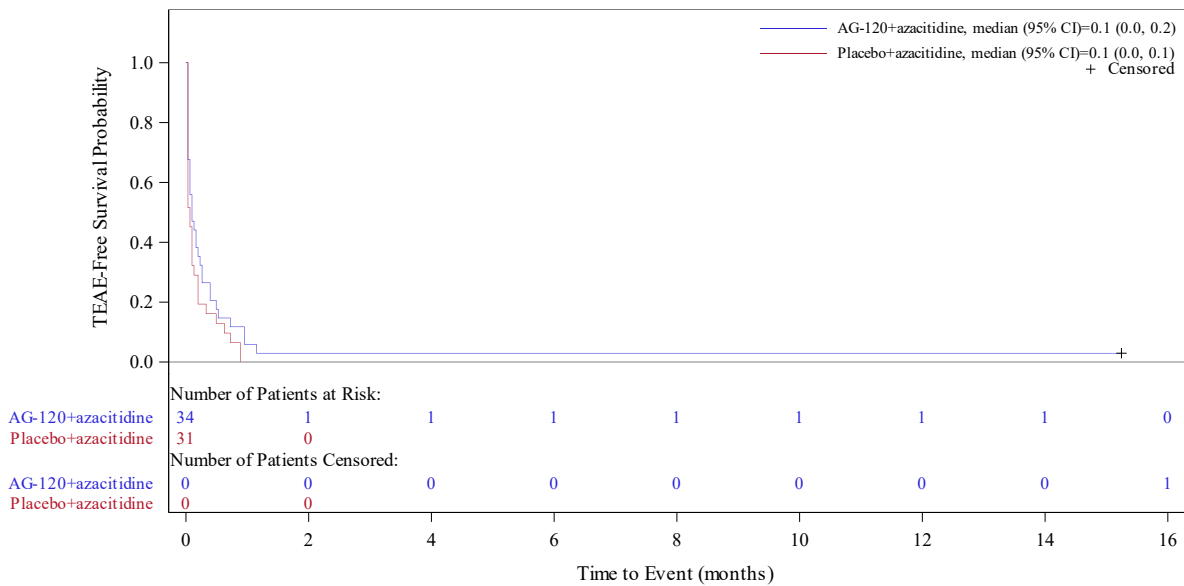


Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

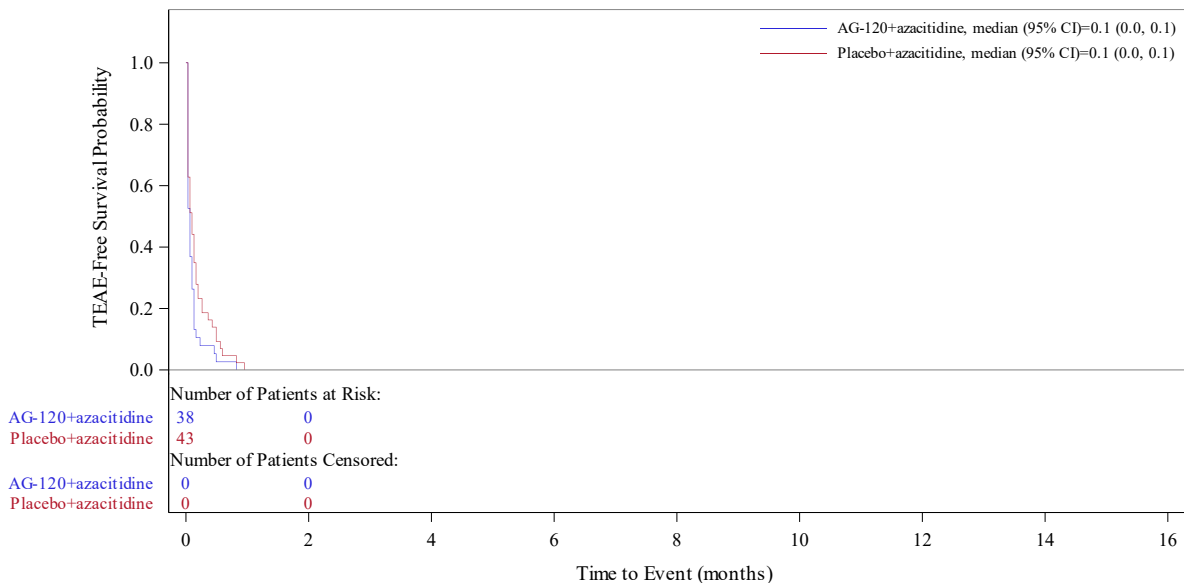


Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (\geq 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

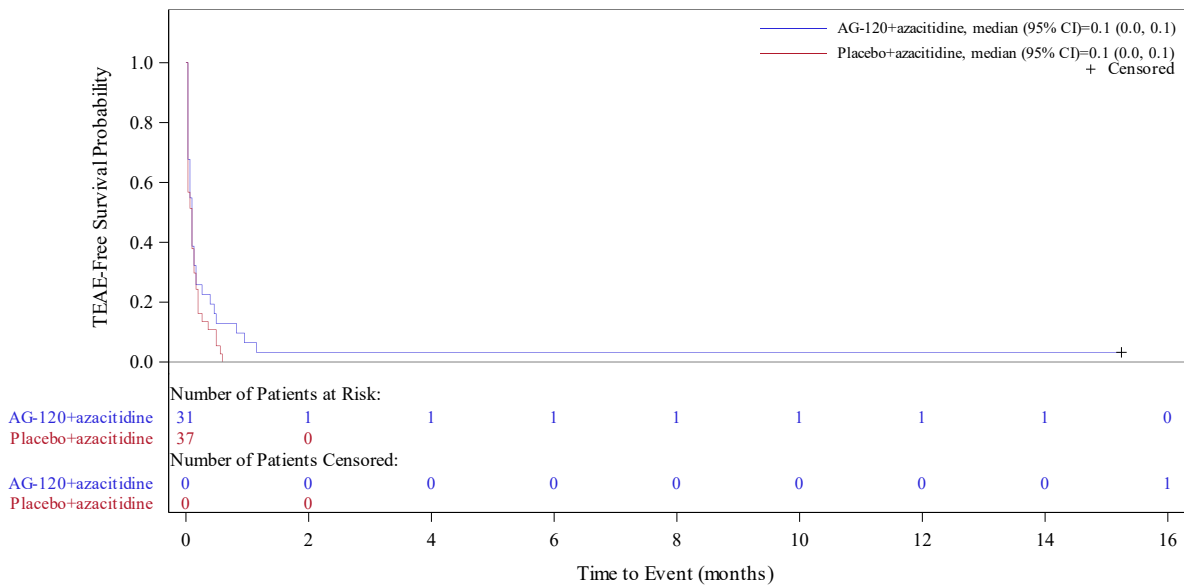


Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

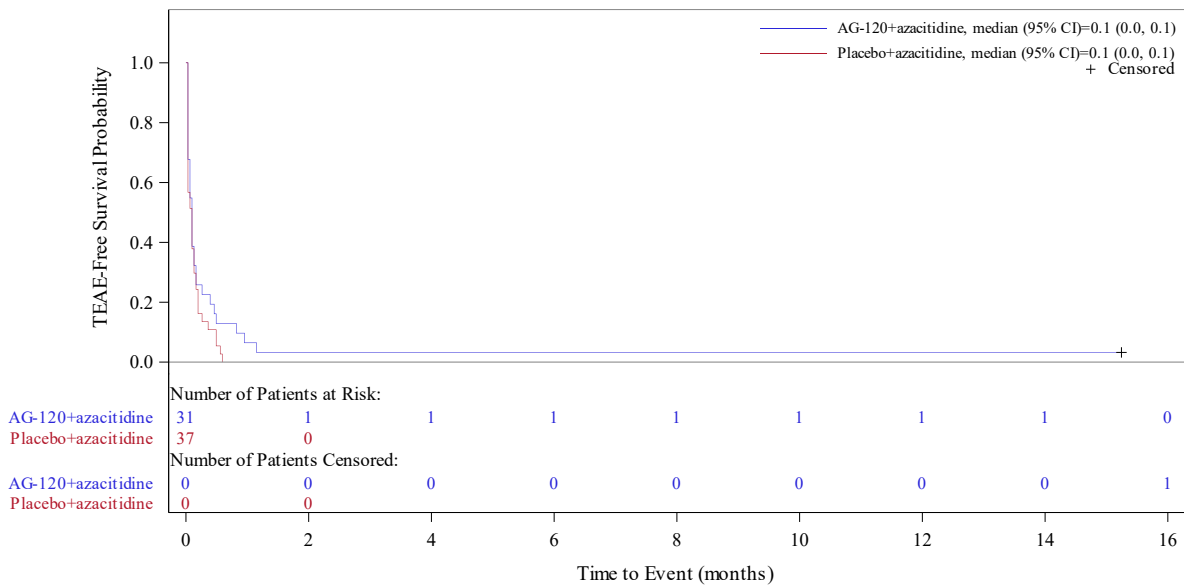


Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	13/55 (23,6 %)	NE [NE; NE]	32/55 (58,2 %)	1,9 [0,6; 4,5]	0,28 [0,14; 0,54]	<0,0001
nein	6/16 (37,5 %)	14,0 [0,5; NE]	6/18 (33,3 %)	13,4 [1,4; NE]	0,89 [0,27; 2,98]	0,8536
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	8/56 (14,3 %)	NE [32,2; NE]	19/55 (34,5 %)	NE [2,9; NE]	0,24 [0,10; 0,62]	0,0014
nein	5/16 (31,3 %)	NE [1,0; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	3,55 [0,69; 18,36]	0,1066
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation bei der Subgruppe de-novo-Status gemäß IRT in der Studie AGILE das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ja statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,14; 0,54], p-Wert: <0,0001). Der Effekt in der Gruppe nein ist gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,89 [0,27; 2,98], p-Wert: 0,8536). Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ergibt sich in der Studie AGILE keine signifikante Interaktion.

Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ist für den Endpunkt UE in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert bei der Subgruppe de-novo-Status gemäß IRT in der Studie AGILE das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ja statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,10; 0,62], p-Wert: 0,0014). Der Effekt in

der Gruppe nein ist entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 3,55 [0,69; 18,36], p-Wert: 0,1066).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

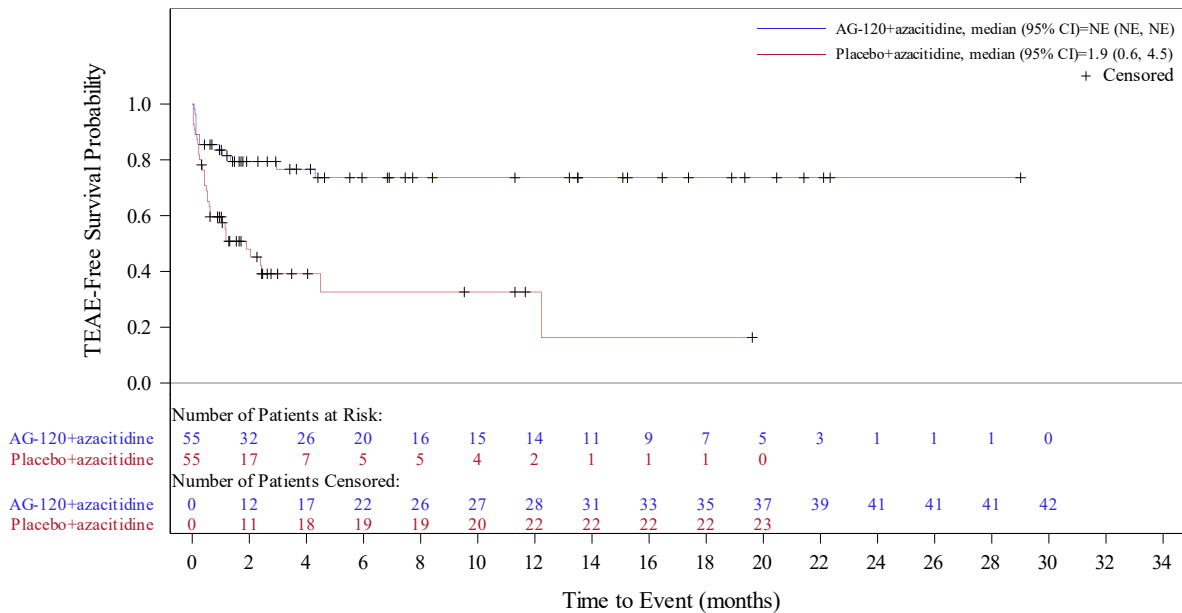


Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

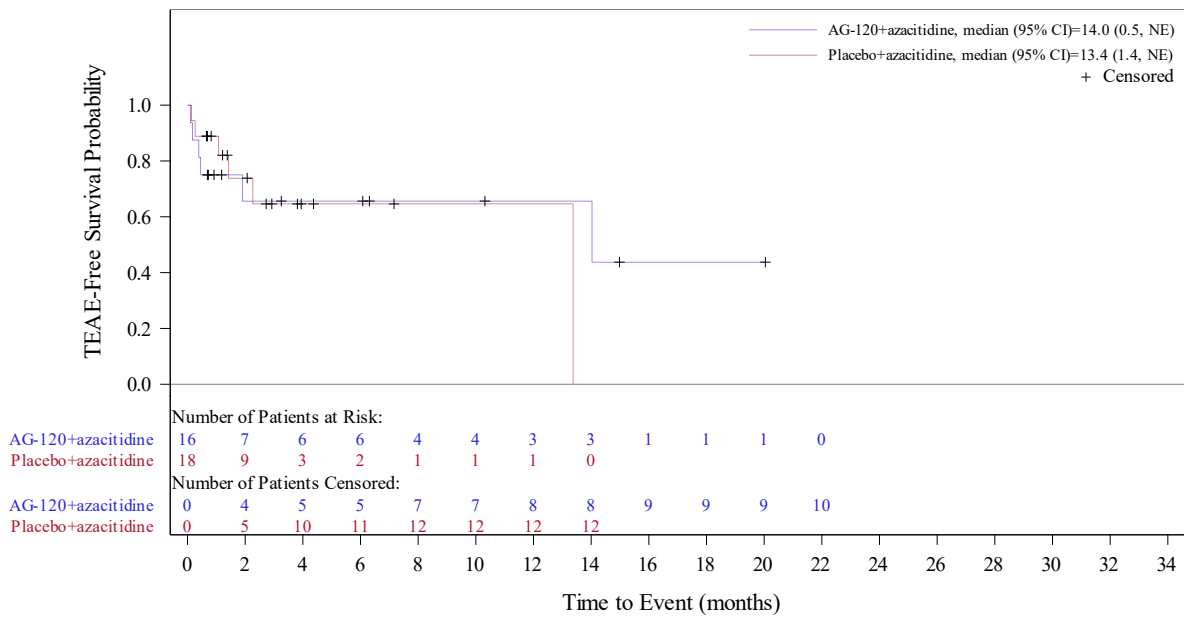


Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

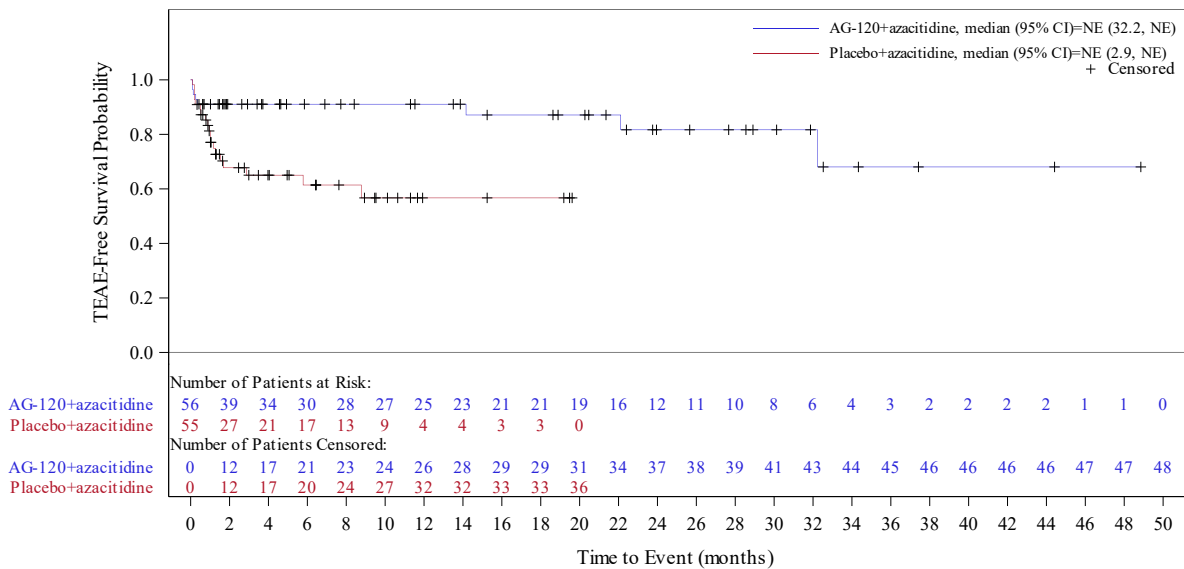


Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

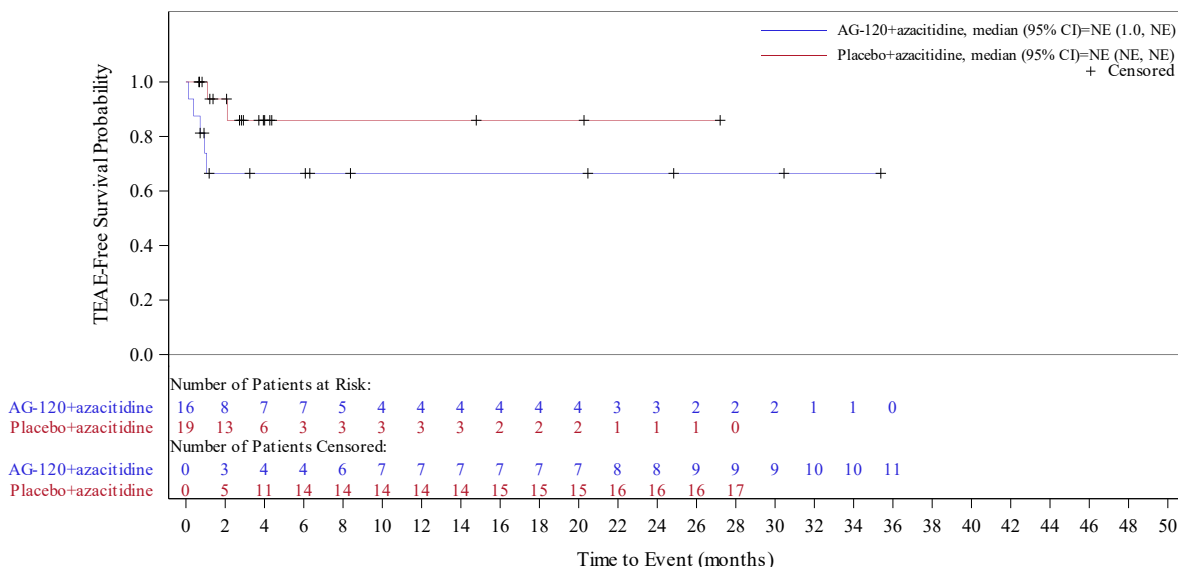


Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	20/55 (36,4 %)	19,3 [7,1; NE]	33/55 (60,0 %)	2,5 [1,3; 8,8]	0,45 [0,25; 0,80]	0,0055
nein	8/16 (50,0 %)	2,9 [0,7; NE]	6/18 (33,3 %)	7,1 [1,6; NE]	1,45 [0,50; 4,20]	0,4941

a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.
 b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.
 c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.
 HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt SUE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei der Subgruppe de-novo-Status gemäß IRT in der Studie AGILE das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ja statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,25; 0,80], p-Wert: 0,0055). Der Effekt in der Gruppe nein ist entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,45 [0,50; 4,20], p-Wert: 0,4941). Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ergibt sich keine signifikante Interaktion.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

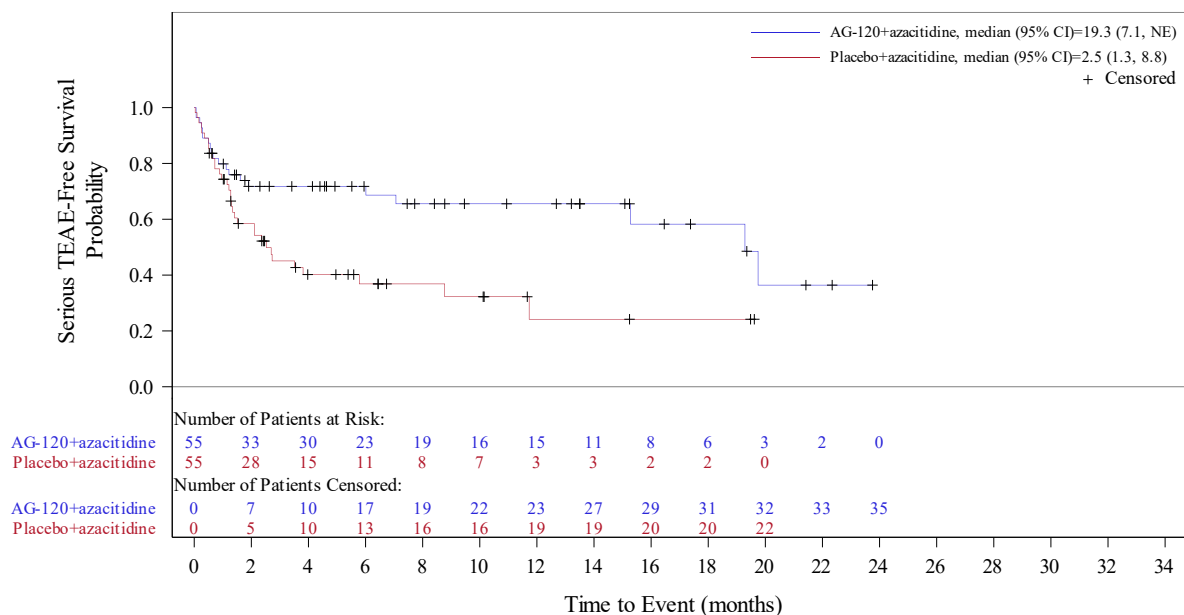


Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

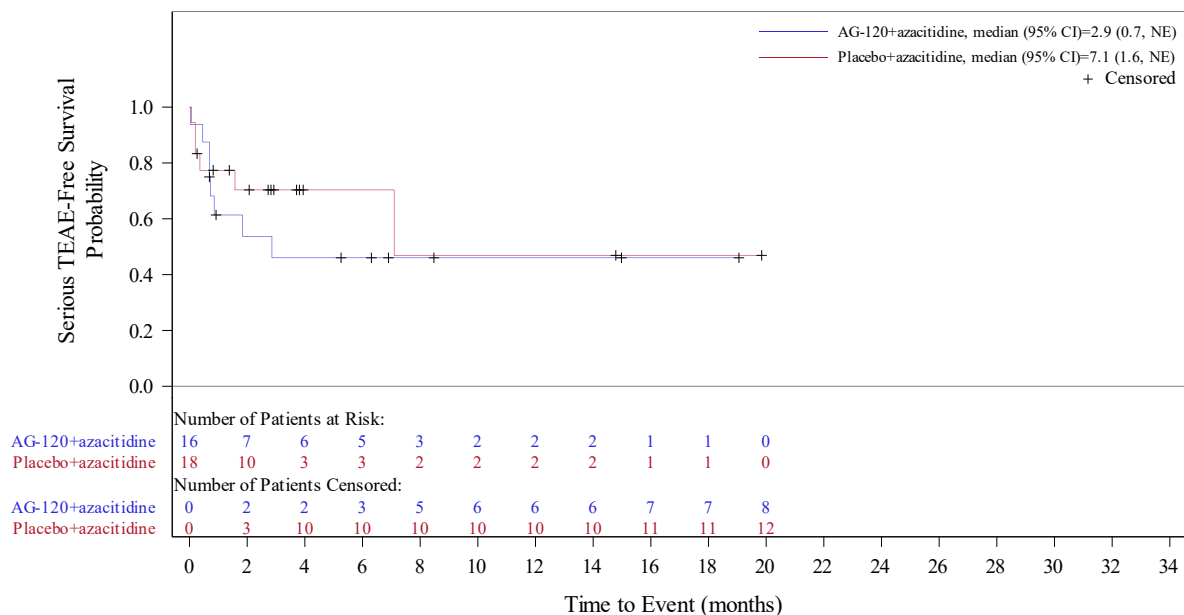


Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungswise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/niedrig>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>	<hoch/niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-72 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
<Studie 1>						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-74 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-77 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In einer bibliografischen Recherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert: die internationale Phase-3-Studie AGILE. Die Studie AGILE ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Nach Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich somit um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin mit der ausgewählten zVT Azacitidin. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene wie auch für die Endpunkte Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, einem Teil der Endpunkte zum Tumorsprechen (ORR, CR, CR+CRh, CR+CRi inkl. CRp), Transfusionsfreiheit und Verträglichkeit als niedrig eingeschätzt. Für die übrigen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (ereignisfreies Überleben, Tumorsprechen, Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30, EQ-5D VAS), Lebensqualität (Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin im direkten Vergleich zu Azacitidin anhand der präsentierten Studie AGILE somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft. Dies erlaubt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen Zusatznutzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Es liegen keine Primärdaten zur Inzidenz der AML in Deutschland vor. Für das Jahr 2023 verzeichnete das Robert Koch-Institut (RKI) insgesamt 4.620 neue AML-Fälle in Deutschland (2.060 Frauen und 2.560 Männer) (RKI 2025). Eine Hochrechnung auf 2026 ergibt eine Anzahl der AML-Neuerkrankungen von 4.615. Der Anteil erwachsener Patienten an myeloischen Leukämien (C92) liegt für das Jahr 2023 bei 97,65 % (Baden et al. 2025). Zieht man diesen Anteil zur Bestimmung erwachsener Patienten heran, ergibt sich die Anzahl erwachsener AML-Patienten für 2026 als 4.506. Unter diesen Patienten weisen 6 % – 16 % eine IDH1-R132-Mutation auf, das heißt 270 – 721 Patienten basierend auf der Schätzung des RKI. Von diesen Patienten können basierend auf der Studie von Baden et al. 2025 etwa 45,5 % keine intensive Chemotherapie erhalten. Dies ergibt für Ivosidenib eine Zielpopulation von 123 – 328 Patienten basierend auf der Schätzung des RKI. In der Zielpopulation von Ivosidenib (nicht vorbehandelte AML-Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind) sind die Behandlungsmöglichkeiten beschränkt und die Prognose ist nach wie vor äußerst ungünstig, weshalb der therapeutische Bedarf nach wie vor hoch ist. In der vorliegenden Therapiesituation gibt es bisher keine Heilungschancen und die Therapie ist palliativ. Ziel der palliativen Therapie ist es, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Dieses Ziel wird durch die bisherigen Therapieoptionen nicht zufriedenstellend erreichbar.

Sowohl die aktuelle DGHO-Leitlinie als auch die ELN-Leitlinie empfehlen Ivosidenib + Azacitidin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind (DGHO 2025; Döhner et al. 2024).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin basierend auf der Studie AGILE auf Endpunktebene zusammengefasst und die sich ergebenden Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT Azacitidin gemäß AM-NutzenV erläutert. Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse und die Ableitung

des Zusatznutzens befinden sich in Tabelle 4-80. Wie in Tabelle 4-6 dargestellt ist, wurden zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 alle Endpunkte erhoben. Danach erfolgte nur noch die Erhebung der Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Transfusionsfreiheit und der Verträglichkeit. Zur Vermeidung einer Belastung der Patienten mit einer invasiven Untersuchung wurde das Ansprechen nicht mehr erhoben. Die nachfolgende Erläuterung der Ergebnisse auf Endpunktebene beschränkt sich auf die jeweils letzte verfügbare Erhebung, wobei die Ergebnisse zwischen den Datenschnitten konsistent sind, was auf deren Robustheit unterstreicht.

Tabelle 4-80: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene

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

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Tumoransprechen: ORR	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 62,5 % vs. 18,9 % RR: 3,15 [1,91; 5,19] p< 0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Tumoransprechen: CR + CRi inkl. CRp	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Anteil: 54,2 % vs. 16,2 % RR: 3,19 [1,83; 5,55] p< 0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: 0,30 [0,10; 0,89] p= 0,0216	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,9 Monate vs. NE HR: 2,68 [1,28; 5,58] p= 0,0063 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 3,7 Monate vs. NE HR: 2,26 [1,24; 4,14] p= 0,0066	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
Jegliche Infektionen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,7 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,67 [0,45; 0,99] p= 0,0409 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,8 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,68 [0,46; 0,99] p= 0,0446	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Schwerwiegende Infektionen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,5 Monate HR: 0,56 [0,34; 0,93] p= 0,0243 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,7 Monate vs. 2,7 Monate HR: 0,54 [0,33; 0,87] p= 0,0113	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Schwere Infektionen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	6,0 Monate vs. 2,4 Monate HR: 0,70 [0,44; 1,10] p=0,1232 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,1 Monate vs. 2,3 Monate HR: 0,69 [0,45; 1,08] p=0,1030	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Fatigue	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,81 [0,51; 1,26] p=0,3428	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,5 Monate vs. 1,5 Monate HR: 1,04 [0,64; 1,70] p=0,8747	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schmerzen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,3 Monate vs. 1,9 Monate HR: 0,91 [0,56; 1,47] p=0,6893	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 21,5 Monate vs. 2,2 Monate HR: 0,91 [0,54; 1,54] p=0,7218	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,5 Monate vs. 4,0 Monate HR: 1,37 [0,85; 2,22] p=0,1989	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,9 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,75 [0,46; 1,22] p=0,2391	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Verstopfung	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 7,0 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,53 [0,31; 0,89] p= 0,0162	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 20,4 Monate vs. 6,2 Monate HR: 0,69 [0,38; 1,25] p=0,2195	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: NE vs. 1,7 Monate HR: 0,60 [0,35; 1,02] p=0,0587	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,4 Monate HR: 1,13 [0,72; 1,77] p=0,5967	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,4 Monate HR: 1,05 [0,67; 1,63] p=0,8429	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,4 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,84 [0,53; 1,34] p=0,4680	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 9,9 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,58 [0,35; 0,96] p= 0,0327	Lebensqualität Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 1,11 [0,71; 1,73] p=0,6519	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,3 Monate vs. 1,5 Monate HR: 1,11 [0,69; 1,78] p=0,6587	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (UE) [entspricht: UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,97 [0,65; 1,45] p=0,8968 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,92 [0,62; 1,37] p=0,6786	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) [entspricht: SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,74 [0,50; 1,11] p=0,1481 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,72 [0,48; 1,06] p=0,0954	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
CTCAE-Schweregrad ≥ 3 [entspricht: schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,84 [0,58; 1,21] p=0,3371 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,81 [0,56; 1,17] p=0,2562	
UE, die zum Therapieabbruch führen [entspricht: UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: 20,7 Monate vs. NE HR: 0,93 [0,49; 1,76] p=0,8228 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,90 [0,48; 1,67] p=0,7311	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,33 [0,15; 0,75] p= 0,0056 <i>Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022</i> Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,32 [0,15; 0,68] p= 0,0020	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen
<p>* Die Werte des medianen ereignisfreien Überlebens (EFS) von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bis Woche 24 keine vollständige Remission erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich. Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode („klassische Darstellung EFS“): siehe unten Zusammenfassung Ereignisfreies Überleben.</p> <p>Schwerwiegende bzw. schwere UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auf die Darstellung aller UE nach SOC und PT wird verzichtet.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: nicht schätzbar; ORR: Objektive Ansprechrate; PT: bevorzugter Begriff (Preferred term); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Gesamtüberleben

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des Datenschnitts zur Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 herangezogen. In der Studie zeigt sich für Ivosidenib + Azacitidin eine Verlängerung des medianen Überlebens um 21,4 Monate (von 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten bei Placebo + Azacitidin). Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos zu sterben um 58 % (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,27; 0,65], p-Wert: <0,0001). Darüber hinaus zeigte sich eine frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven und eine Stabilisierung der Überlebenschancen bei knapp über 35 % nach 4 Jahren Beobachtung (Datenschnitt der Langzeitbeobachtung). Dies unterstreicht den erheblichen und nachhaltigen Überlebensvorteil und indiziert eine langanhaltende Stabilisierung der Erkrankung für einen Teil der Patienten unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm. Die Ergebnisse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 sind konsistent.

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

Ereignisfreies Überleben

Das Versagen der Behandlung oder ein Rückfall nach Remission hat in den allermeisten Fällen eine Verschlechterung der Prognose und somit eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Für Patienten ist das Versagen der Therapie oder ein Rückfall mit einer deutlich verschlechterten Prognose verbunden und ist somit ein patientenrelevantes Ereignis. Das ereignisfreie Überleben (EFS) wird als wichtiger Endpunkt für die Einschätzung des antileukämischen Potentials neuer Präzisions-Medikamente diskutiert, da es nicht durch den Behandlungseffekt nachfolgender Therapien beeinflusst wird (Montesinos et al. 2022). Die Wahl des EFS als primären Endpunkt erfolgte nach Abstimmung mit dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

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

anderer Zensierungsmethode war das mediane EFS in der Studie AGILE 22,9 Monate im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 4,1 Monate im Placebo + Azacitidin-Arm (Montesinos et al. 2022).

Die in Abbildung 4 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven für das ereignisfreie Überleben zeigen eine frühe und andauernde Separierung der Kurven, was auf einen deutlichen und anhaltenden Unterschied in der Ereigniswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hinweist. Der frühe Abfall der Kurven erklärt sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die FDA gefordert wurde.

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

Tumoransprechen

Das Ziel sowohl der kurativen als auch palliativen AML-Therapie ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR) und bei der Postremissionstherapie eine Erhaltung der CR. Die CR ist der wichtigste prognostische Faktor für die Verlängerung des Überlebens (Cheson et al. 2003). Das Erreichen einer CR kann zudem mit verbesserter Lebensqualität verbunden sein, da diese Patienten weniger Transfusionen erhalten und weniger Zeit in medizinischen Einrichtungen verbringen (Döhner et al. 2024). Ebenso ist das Erreichen einer CR mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes verbunden, da die krankheitsbezogenen Symptome sich verringern oder verschwinden. Aufgrund dieser Faktoren werden die Endpunkte CR, sowie auch komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi), komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh), objektive Ansprechrates (ORR) und Dauer des Ansprechens für die Patienten als relevant eingestuft.

Komplette Remission (CR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR mit einem Ansprechen von 47,2 % vs. 14,9 % und einer Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,03 [1,67; 5,50]; p-Wert: <0,0001).

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

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR+CRh die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch

signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR+CRh mit einem Ansprechen von 52,8 % vs. 17,6 % und einer knappen Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 2,86 [1,68; 4,89]; p-Wert: <0,0001).

Die Verbesserung der CR+CRh durch Ivosidenib + Azacitidin ergibt einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Objektive Ansprechrates (ORR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt ORR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt ORR mit einem Ansprechen von 62,5 % vs. 18,9 % und einer mehr als Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,15 [1,91; 5,19]; p-Wert: <0,0001).

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

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR+CRi inkl. CRp die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR+CRi inkl. CRp mit einem Ansprechen von 54,2 % vs. 16,2 % und einer mehr als Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,19 [1,83; 5,55], p-Wert: <0,0001).

Die Verbesserung der CR+CRi inkl. CRp durch Ivosidenib + Azacitidin ergibt gegenüber Placebo + Azacitidin einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt DOR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Dauer des Ansprechens wurde in der Studie AGILE für die Patienten, die eine CR, CRi (inkl. CRp), partielle Remission (PR) oder einen morphologisch leukämiefreien Zustand (MLFS) erreicht haben, betrachtet. Dies betraf in der Studie AGILE insgesamt 45 Patienten (62,5 %) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 14 Patienten (18,9 %) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 22,1 Monate (95 %-KI [13,0; NE]) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 9,2 Monate (95 %-KI [6,6; 14,1]) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen bestätigten

Rückfall, ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 70 % (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0216) und eine signifikant längere Ansprechdauer.

Die Verbesserung der DOR durch Ivosidenib + Azacitidin ergibt gegenüber Placebo + Azacitidin einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß.

Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen

Transfusionen stellen die klinische Standardpraxis zur Vorbeugung oder Behandlung von Komplikationen im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen oder Therapien wie z. B. bei Anämien oder Blutungen dar (AWMF et al. 2020). Für Patienten können Transfusionen jedoch eine zusätzliche zeitliche, aber auch psychische Belastung sein. Transfusionen finden in der Regel im Klinikbereich statt, was häufig mit einer weiteren Anreise verbunden ist. Darüber hinaus sind die nötigen Voruntersuchungen (Diagnostik), Beschaffung des geeigneten Spender-Blutes, die Prozedur der Transfusion selbst, als auch die anschließende Überwachung auf unerwünschte Reaktionen sehr zeitintensiv. Dies kann zu einer starken Einschränkung des alltäglichen Lebens führen. Zudem sind Transfusionen immer auch mit Risiken verbunden, wie z. B. einem Überschuss an Eisen, was eine Organschädigung zur Folge haben kann, Immunreaktionen, pulmonalen oder kardialen Risiken oder aber bei der AML besonders kritisch: Infektionen. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang von einer höheren Anzahl von Transfusionen und niedrigeren CR-Raten bei AML-Patienten beobachtet (Aerts et al. 2020; Pleyer et al. 2015).

Im Rahmen einer AML-Erkrankung und deren Behandlung können in unterschiedlichen Phasen Transfusionen erforderlich werden. Die Indikationsstellung für diese Intervention erfolgt patientenindividuell durch den behandelnden Arzt anhand von

- Laborparametern
- klinischer Symptomatik
- Alter sowie Vorerkrankung einzelner Patienten
- Zeit von „Normwerten“ bis zur entstandenen Anämie oder manifesten Blutungsneigung (davon abhängig die Kompensations-fähigkeit von Patienten).

Es gibt somit keinen einzelnen, klar definierten Wert, anhand dessen allein hier die Beurteilung zur Notwendigkeit einer Transfusion beurteilt werden kann (AWMF et al. 2020). In der Studiendokumentation erfolgte eine systematische Erfassung der Transfusionen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen die Ergebnisse des Datenschnitts der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 herangezogen. Es erreichten 46,6 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 21,3 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung

um 126 % der Chance für das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,24; 4,14], p-Wert: 0,0066).

Die ergänzende Analyse der Transfusionsfreiheit, bei der nur die Patienten einbezogen wurden, die mindestens 24 Wochen beobachtet wurden, zeigte ebenfalls konsistente Vorteile für Ivosidenib im Vergleich zum Kontroll-Arm. Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 hatten 45 von 73 Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm eine mindestens 24 Wochen lange Auswertungsperiode für eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen. 24,4 % der Patienten erreichten keine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen. Im Placebo + Azacitidin-Arm hatten 25 von 75 Teilnehmern eine mindestens 24-wöchige Auswertungsperiode, wobei 36 % der Patienten keine Transfusionsfreiheit erreichte.

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

Infektionen

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

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens jeglicher und schwerwiegender Infektionen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten, die ihrerseits auf eine durch die AML verursachte Depletion der gesunden Hämatopoese zurückzuführen sein kann. Die geringere Rate an febriler Neutropenie und Infektionen bei Patienten mit Ivosidenib + Azacitidin könnte auf den geringeren Anteil von Patienten in dieser Gruppe zurückzuführen sein, die einen Rückfall erlitten oder eine refraktäre AML entwickelten, sowie auf eine beschleunigte anfängliche Erholung der Neutrophilenzahl (wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Differenzierung unter Ivosidenib) (Montesinos et al. 2025). Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen und somit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung. Ein weiterer Vorteil der Kombination Ivosidenib + Azacitidin ist die deutlich geringere Myelosuppression (G-BA 2024c).

In Anbetracht der äußerst aggressiv verlaufenden Erkrankung und des Mangels an Therapiealternativen, ergibt die gezeigte Reduktion des Risikos für das Auftreten einer

Infektion durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Patientenberichtete Endpunkte

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität wurde der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes, validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus (Aaronson et al. 1993).

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

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2025). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität, des Gesundheitszustands und der Symptomatik der Patienten sind der EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS daher als patientenrelevante Endpunkte anzusehen. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei $\geq 70\%$. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Die vorliegende Erkrankung verläuft sehr aggressiv, wodurch der schnelle Abfall der Rücklaufquoten vor allem im Kontrollarm zu erklären ist. Durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin sind die Patienten länger in der Lage, die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätspunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt der gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zu bewerten.

Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war in der Studie AGILE für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust sowie Diarrhö) vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 10 Punkte gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 bei der Skala Verstopfung um 47 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,31; 0,89], p-Wert: 0,0162).

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde dargelegt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue zeigte sich im gemischten Modell für wiederholte Messungen- (MMRM-Analyse) eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen.

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

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

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

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

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) sowie für die Skala zum

globalen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung für das Risiko einer Verschlechterung der Funktion um mindestens 10 Punkte gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 bei der Skala emotionale Funktion um 42 % (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,35; 0,96], p-Wert: 0,0327).

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde dargelegt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Für die Skala Globaler Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Kombinationstherapie mit Ivosidenib + Azacitidin kein Nachteil in einer der Skalen.

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

Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Das durch den Wirkmechanismus denkbare Auftreten eines Differenzierungssyndroms oder einer QT-Verlängerung war in der Studie AGILE nicht statistisch signifikant erhöht. Um den sicheren Einsatz von Ivosidenib zu gewähren, wurden in Abstimmung mit der EMA Vorsichtsmaßnahmen für Behandler in die Fachinformation aufgenommen sowie eine spezielle Patienteninformation als Packungsbeilage beigelegt (EMA 2023a; Servier Deutschland GmbH 2023d).

Zeit bis zum ersten UE / UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Subgruppen

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

Schlussfolgerung

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

Dies gilt insbesondere für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionstherapie geeignet sind. Keine der bisher verfügbaren Therapiealternativen zeigt eine mit Ivosidenib + Azacitidin vergleichbare Verbesserung der medianen Überlebenszeit, so dass die EMA entschied, den Orphan Status von Ivosidenib + Azacitidin bei der Zulassung beizubehalten (EMA 2023b). Dabei wurden u.a. folgende Aspekte berücksichtigt (EMA 2023b; Europäische Kommission 2023): Obwohl zufriedenstellende Therapien zugelassen sind, ist die Annahme eines potenziell signifikanten Vorteils von Ivosidenib weiterhin gerechtfertigt. Der Sponsor hat Daten zur verbesserten Wirksamkeit gegenüber den hypomethylierenden Substanzen (HMA) Azacitidin und Decitabin vorgelegt; die Ergebnisse indirekter Vergleiche gegenüber Venetoclax und Glasdegib zeigen bei Patienten mit neudiagnostizierter AML ein verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten, die mit Ivosidenib behandelt wurden. Die EMA bewertet dies als klinisch relevanten Vorteil.

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

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

Bei einer AML-Erkrankung sind Infektionen von besonderem Interesse, da diese eine der Hauptkomplikationen und Todesursachen der Erkrankung darstellen (DGHO 2025). In der Studie AGILE wurde gezeigt, dass unter der Behandlung mit Ivosidenib signifikant weniger Infektionen aller Schweregrade sowie schwerwiegende Infektionen auftreten. Die Ergebnisse werden zusätzlich durch die Gabe von weniger Antibiotika während der Behandlungszeit im Ivosidenib + Azacitidin-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm, dem Auftreten weniger febriler Neutropenien und schnellere und effektivere Erholung der Hämatopoese gestützt.

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens jeglicher und schwerwiegender Infektionen sowie

tödlicher UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten, die ihrerseits auf eine durch die AML verursachte Depletion der gesunden Hämatopoese zurückzuführen sein kann. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen. Dies stellt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung dar.

Auch die patientenberichteten Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) unterstreichen die Bedeutung der Verbesserungen durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust sowie Diarrhö) mindestens vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm und mit einer Verbesserung um 47 % für Verstopfung statistisch signifikant, was eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung darstellt. In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde gezeigt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue und den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen. Darüber hinaus zeigte sich für den Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D VAS kein Nachteil für Ivosidenib. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Funktion gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 war für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion sowie soziale Funktion) mindestens vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm und mit einer Verbesserung um 42 % für emotionale Funktion statistisch signifikant, was einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung darstellt.

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Erheblich
AML: Akute myeloische Leukämie; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten 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.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). *Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993; 85 (5): 365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>.
2. Aerts E, Eleftheriou A, Eriksson L-L, et al. *Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients* [online]. 2020 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://media.bloodandbeyond.com/wp-content/uploads/BloodandBeyond_Rethinking_blood_use_in_Europe.pdf.
3. Alberta Health Services (AHS). *Acute Myeloid Leukemia; Clinical Practice Guideline LYHE-006 – Version 7* [online]. 2024 [Zugriff: 20.02.2026]. URL: www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; Langversion 1.3 – Februar 2020* [online]. 2020 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.

5. 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>.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH. *Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels VIDAZA® 25 mg/ml; Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. Stand: 11/2023* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: <https://fi.b-ms.de/vidaza>.
7. Bundesministerium der Justiz (BMJ). *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist*. [online]. 2025 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
8. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. 2003. *Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003; 21 (24): 4642–4649. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.036>.
9. Clinical Trials Information System (CTIS). *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects ≥18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation; EUCT-2024-514309-73-00 / NCT03173248 / 2016-004907-30* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022839>.
10. ClinicalTrials.gov. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation; NCT03173248 / AG120-C-009* [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03173248>.
11. 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>.
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. 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>.
14. 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>.
15. EU Clinical Trials Register. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation; 2016-*

- 004907-30 / AG120-C-009 [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004907-30/ES>.
16. 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.
17. European Medicines Agency (EMA). *ICH Topic E 9, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials* [online]. 1998 [Zugriff: 26.05.2022]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf.
18. European Medicines Agency (EMA). *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration* [online]. 2008 [Zugriff: 26.05.2022]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf.
19. European Medicines Agency (EMA). *Assessment report - Tibsovo; International non-proprietary name: ivosidenib; Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000* [online]. 2023a [Zugriff: 25.11.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tibsovo>.
20. 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]. 2023b [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
21. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products - Revision 6; Stand: 18.11.2023* [online]. 2024 [Zugriff: 02.02.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/anticancer-gl-rev-6-adopted-chmp-november-2023_en.pdf.
22. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. 2013. *Consensus-based definition of unfitnes to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making*. *Leukemia*. 2013; 27 (5): 997–999. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.303>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe; zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie* [online]. 2021 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG.pdf.
24. 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.*
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Ivosidenib; Datum des Amendments: 20. Dezember 2023 [online]. 2023a [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7059/2024-01-18_Amendment-G-BA_Ivosidenib_D-954.pdf.*
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Ivosidenib; Datum der Veröffentlichung: 16. Oktober 2023 [online]. 2023b [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6857/2023-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ivosidenib_D-954.pdf.*
 27. 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]. 2024a [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.*
 28. 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) Ivosidenib (Akute Myeloische Leukämie mit IDH1-R132Mutation, Erstlinie, Kombination mit Azacitidin); Vom 18. Januar 2024 [online]. 2024b [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10146/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-954_TrG.pdf.*
 29. 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]. 2024c [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.*
 30. 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>.
 31. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. 2020. *Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2020; 31 (6): 697–712. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>.
 32. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects ≥18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation. Clinical Study Report. [unveröffentlicht]. 2021a.*

33. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). *Clinical Study Report Appendix Study AG-120-C-009: 16.1.3 List of IRBS and/or IECS for Investigators who enrolled subjects.* [unveröffentlicht]. 2021b.
34. 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.
35. 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>.
36. Laribi K, Sobh M, Ghez D, et al. 2021. *Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review.* Annals of hematology. 2021; 100 (6): 1359–1376. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04375-x>.
37. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies; [online]* [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>.
38. 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>.
39. 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>.
40. Nagel G, Weber D, Fromm E, et al. 2017. *Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO).* Annals of hematology. 2017; 96 (12): 1993–2003. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3150-3>.
41. Pleyer C, Afzal A, Shomali W, et al. 2015. *Impact of Red Blood Cell and Platelet Transfusions in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Undergoing Remission Induction Chemotherapy.* Blood. 2015; 126 (23): 2127. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.2127.2127>.
42. 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>.
43. 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>.
44. 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/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.

45. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, et al. 2020. *American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults*. Blood advances. 2020; 4 (15): 3528–3549. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001920>.
46. Servier Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®); Modul 4 A - Anhang 4-G: Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind* [online]. 2023a [Zugriff: 03.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6851/2023_07_13_Modul4A_Anhang_4_G_Ivosidenib.pdf.
47. Servier Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®); Modul 4 A - Anhang 4-H: Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind* [online]. 2023b [Zugriff: 03.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6852/2023_07_13_Modul4A_Anhang_4_H_Ivosidenib.pdf.
48. Servier Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®); Modul 4 A: Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind* [online]. 2023c [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6850/2023_07_13_Modul4A_Ivosidenib.pdf.
49. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten; Stand: Dezember 2023* [online]. 2023d [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁵] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.12.2025	
Zeitsegment	1946 to November 26, 2025	
Suchfilter	Lefebvre (Lefebvre et al. 2024) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/ or exp Leukemia, Myeloid/	113683
2	(AML* or ANLL*).af.	66452
3	(a#ut* myel* leu#?emi* or a#ut* nonlympho* leu#?emi* or a#ut* granulo* leu#?emi* or a#ut* non-lympho* leu#?emi*).af.	66836
4	((a#ut* and myel* and leu#?emi*) or (a#ut* and nonlympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and non-lympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and granulo* and leu#?emi*)).af.	102298
5	1 or 2 or 3 or 4	167249
6	(ivosidenib or AG-120 or AG120 or "AG 120").af.	379
7	1448347-49-6.rn.	0
8	6 or 7	379
9	exp randomized controlled trial/	653252
10	controlled clinical trial.pt.	95765
11	(randomized or placebo or randomly).ab.	1239805
12	clinical trials as topic.sh.	206238
13	trial.ti.	352494
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	1733317
15	exp animals/ not humans.sh.	5399083
16	14 not 15	1599517
17	5 and 8 and 16	29
18	remove duplicates from 17	29

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.12.2025	
Zeitsegment	1991 to October 2025	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/ or exp Leukemia, Myeloid/	3359
2	(AML* or ANLL*).af.	10701
3	(a#ut* myel* leu#?emi* or a#ut* nonlympho* leu#?emi* or a#ut* granulo* leu#?emi* or a#ut* non-lympho* leu#?emi*).af.	5945
4	((a#ut* and myel* and leu#?emi*) or (a#ut* and nonlympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and non-lympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and granulo* and leu#?emi*)).af.	7569
5	1 or 2 or 3 or 4	14573
6	(ivosidenib or AG-120 or AG120 or "AG 120").af.	99
7	5 and 6	50
8	remove duplicates from 7	50

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studiener-

gebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	01.12.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?intr=ivosidenib+OR+AG-120
Link	ivosidenib OR AG-120 [Intervention]
Treffer	62

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	01.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ivosidenib, AG-120 [Contain any of these terms:]
Treffer	19

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ivosidenib OR AG-120
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=ivosidenib+OR+AG-120
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Alle im Volltext geprüften Publikationen wurden eingeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrials.gov 2015. *A Phase 1, Open-label Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-AG-120 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects: NCT02489513 / AG120-C-003* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02489513>, abgerufen am:

01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

2. ClinicalTrials.gov 2016. *A Phase 1, Open-Label, Randomized, 2-Period Crossover Study To Evaluate The Effect Of Food On AG-120 Pharmacokinetics Following Single Oral Dose Administration To Healthy Subjects: NCT02579707 / AG120-C-004* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02579707>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

3. ClinicalTrials.gov 2017. *An Open-Label, 2-Period, Fixed Sequence Study to Determine the Effect of Multiple Oral Doses of Itraconazole on the Single Dose Pharmacokinetics of AG 120 in Healthy Adult Subjects: NCT02831972 / AG120-C-007* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02831972>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

4. ClinicalTrials.gov 2018. *A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of AG-120 (Ivosidenib) in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment or Normal Hepatic Function: NCT03282513 / AG120-C-012* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03282513>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

5. ClinicalTrials.gov 2018. *A Phase 1, Single-Dose, Open-Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of AG-120 in Healthy Male Japanese Subjects Relative to Healthy Male Caucasian Subjects: NCT03071770 / AG120-C-006* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03071770>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

6. ClinicalTrials.gov 2018. *Expanded Access Program for Ivosidenib (AG-120) Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation: NCT03245424 / AG120-C-010* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03245424>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

7. ClinicalTrials.gov 2022. *A Phase II of the IDH1 Inhibitor AG-120 in Combination With the Checkpoint Blockade Inhibitor, Nivolumab, for Patients With IDH1 Mutated Relapsed/Refractory AML and High Risk MDS: NCT04044209 / 2000024263* Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04044209>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrials.gov 2022. *A Pilot/Phase Ib Study of Glasdegib-Based Treatment Combinations in Adult Patients With Relapsed AML Post Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: NCT04655391 / 20456 / NCI-2020-10595 / 20456 / P30CA033572* City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04655391>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrials.gov 2023. *A Multicenter, Pivotal Phase 3 Study of Iomab-B Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Versus Conventional Care in Older Subjects With Active, Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML): NCT02665065 / Iomab-01* Actinium Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02665065>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

10. ClinicalTrials.gov 2023. *A Phase 1, Multicenter, Single-Arm Study Evaluating Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, Safety, and Clinical Efficacy of Orally Administered Ivosidenib in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation: NCT04176393 / CS3010-101* CStone Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176393>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

11. ClinicalTrials.gov 2024. *A Master Protocol for Biomarker-Based Treatment of AML (The Beat AML Trial): NCT03013998 / BAML-16-001* Beat AML L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03013998>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

12. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of Ivosidenib or Enasidenib in Combination With Induction Therapy and Consolidation Therapy Followed by Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome With Excess Blasts-2, With an IDH1 or IDH2 Mutation, Respectively, Eligible for Intensive Chemotherapy: NCT03839771 / HO150 / 2018-000451-41* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03839771>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

13. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase I, Multi-Center, Open Label, Dose De-Escalation and Expansion Study of Gemcitabine and Cisplatin With AG120 or Pemigatinib for Advanced Cholangiocarcinoma: NCT04088188 / ACCRU-ICRN-1701 / NCI-2019-05811 / ACCRU-ICRN-1701 / P30CA015083* Academic and Community Cancer Research United (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04088188>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A2.

14. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase Ib Study of Fedratinib With IDH Inhibition in Advanced-Phase, IDH-Mutated Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms: NCT04955938 / IRB21-0483* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04955938>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

15. ClinicalTrials.gov 2024. *A Prospective, Single-arm, Single-center, Phase II Clinical Study of Ivosidenib (AK112) Combined With CapeOX and Radiotherapy in Patients With Unresectable Metastatic MSS-type Colorectal Cancer: Efficacy and Safety Assessment: NCT06593548 / Miracle-03* Fudan University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06593548>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrials.gov 2024. *Ivosidenib in Combination With Azacitidine as First-line Treatment for Adult Patients With Newly Diagnosed AML With an IDH1 R132 Mutation Who Are Not Eligible to Receive Standard Induction Chemotherapy: NCT06181734 / iOM-070496* iOMEDICO AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06181734>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrials.gov 2025. *A Multicenter, Single-Arm Phase I/II Clinical Study of the Venetoclax, Ivosidenib, and Azacitidine Triple-Drug Regimen in the Treatment of*

Chemotherapy-eligible Adult Patients With IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: NCT06611839 / IIT2024067 Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06611839>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1 Study of Oral LY3410738 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies With IDH1 or IDH2 Mutations: NCT04603001 / 18076 / 2020-002830-33 / I9Y-OX-JDHB / LOXO-IDH-20001* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04603001>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1 Study of IDH1 Inhibition Using Ivosidenib as Maintenance Therapy for IDH1-mutant Myeloid Neoplasms Following Allogeneic Stem Cell Transplantation: NCT03564821 / 18-123* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03564821>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Safety and Pharmacokinetic Study of Orally Administered Ivosidenib in Participants With IDH1-Mutated Malignancies and Hepatic or Renal Impairment: NCT07006688 / S095031-218 / 2024-517923-38-00* Servier Bio-Innovation LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07006688>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label, Perioperative Study of AG-120 and AG-881 in Subjects With Recurrent, Non-Enhancing, IDH1 Mutant, Low Grade Glioma: NCT03343197 / AG120-881-C-001* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03343197>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Safety Study of AG-120 or AG-221 in Combination With Induction Therapy and Consolidation Therapy in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 and/or IDH2 Mutation: NCT02632708 / AG120-221-C-001 / 2015-004290-33* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02632708>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Orally Administered AG-120 in Subjects With Advanced Solid Tumors, Including Glioma, With an IDH1 Mutation: NCT02073994 / AG120-C-002* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02073994>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

24. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1/2, Safety Lead-in and Dose Expansion, Open-label, Multicenter Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Preliminary Activity of Ivosidenib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Previously Treated Subjects With Nonresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With an IDH1 Mutation: NCT05921760 / CLI-95031-006* Servier Bio-Innovation LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05921760>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A2.

25. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1b Multi-center Study of the FLT3 Inhibitor Gilteritinib in Combination With the IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the IDH2 Inhibitor Enasidenib for Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Have Co-occurring FLT3/IDH1 or FLT3/IDH2 Mutations: NCT05756777 / 22-174* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05756777>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

26. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1b Trial of Ivosidenib Combined With Ruxolitinib in IDH1-Mutated Advanced-Phase MPNs: NCT06291987 / IRB23-1681* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06291987>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A2.

27. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1b/2, Safety Lead-in and Dose-Expansion, Open Label, Multicenter Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Preliminary Activity of Ivosidenib in Combination With Durvalumab and Gemcitabine/Cisplatin as First-line Therapy in Participants With Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With an IDH1 Mutation: NCT06501625 / S095031-210 / 2024-514261-19-00* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06501625>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A2.

28. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1b/2 Open-Label, Randomized Study of 2 Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine: Oral AG-120 Plus Subcutaneous Azacitidine and Oral AG-221 Plus SC Azacitidine in Subjects With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring an IDH1 or an IDH2 Mutation, Respectively, Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy: NCT02677922 / AG-221-AML-005 / 2015-003951-23* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02677922>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 2, Open-label, Multicenter Study of Orally Administered Ivosidenib in Previously Treated Japanese Subjects With Nonresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With an IDH1 Mutation: NCT06081829 / CL2-95031-008* Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081829>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A5.

30. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 3, Multicenter, Open Label, Randomized, Non-comparative Two-arm Study of Ivosidenib (IVO) Monotherapy and Azacitidine (AZA) Monotherapy in Adult Patients With Hypomethylating Agent (HMA) Naive Myelodysplastic Syndromes (MDS) With an Isocitrate Dehydrogenase-1 (IDH1) Mutation (PyramIDH Study): NCT06465953 / S095031-178 / 2023-510155-37* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465953>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

31. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of Ivosidenib in Participants ≥ 18 Years of Age With Locally Advanced or Metastatic Conventional Chondrosarcoma With an IDH1 Mutation, Untreated or*

Previously Treated With 1 Systemic Treatment Regimen: NCT06127407 / CL3-95031-007
Servier Bio-Innovation LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06127407>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

32. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects \geq 18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation: NCT03173248 / AG120-C-009* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03173248>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

33. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase I, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Orally Administered AG-120 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies With an IDH1 Mutation: NCT02074839 / AG120-C-001* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02074839>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase I, Single-Center, Open-Label, Dose De-escalation and Expansion Study Ivosidenib + mFOLFIRINOX in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: NCT05209074 / CASE7221* Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05209074>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

35. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase II, Randomized, Active-Controlled, Multi-Center Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Guided by Genomic Profiling Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site Who Have Received Three Cycles of Platinum Doublet Chemotherapy: NCT03498521 / MX39795 / 2017-003040-20* Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03498521>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

36. ClinicalTrials.gov 2025. *A Pilot Study of Ivosidenib for Patients With Clonal Cytopenia of Undetermined Significance and Mutations in IDH1: NCT05030441 / 202110038* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030441>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

37. ClinicalTrials.gov 2025. *A Prospective, Single-arm, Open-label, Multicenter Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ivosidenib Maintenance Therapy After Allogeneic Stem Cell Transplantation (alloSCT) in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Neoplasia (MD) Carrying an IDH1 Mutation: NCT06717958 / TUD-PIVOT1-085* Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06717958>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

38. ClinicalTrials.gov 2025. *A Prospective Non-interventional Study Documenting the Management and Outcomes of Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML): NCT04777916 / ALFA PPP Study* Acute Leukemia French Association (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777916>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

39. ClinicalTrials.gov 2025. *A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Study of IDH1 Inhibition Using Ivosidenib as Maintenance Therapy for IDH1-mutant Acute Myeloid Leukemia Following Allogeneic Stem Cell Transplantation: NCT06707493 / 24-641* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06707493>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
40. ClinicalTrials.gov 2025. *A Single Arm, Open-label Phase 3b Study to Describe the Safety and Tolerability of Ivosidenib in Combination With Azacitidine in Adult Patients Newly Diagnosed With IDH1m Acute Myeloid Leukemia (AML) Ineligible for Intensive Induction Chemotherapy: NCT05907057 / DIM-95031-006 / 2022-501709-11* Servier Affaires Médicales (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05907057>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
41. ClinicalTrials.gov 2025. *A Single-arm Phase II Multicenter Study of IDH1 (AG 120) Inhibitor in Patients With IDH1 Mutated Myelodysplastic Syndrome: NCT03503409 / IDIOME-STUDY* Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03503409>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
42. ClinicalTrials.gov 2025. *An Open-Label Early Access Phase 3b Study of Ivosidenib in Patients With a Pretreated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: NCT05876754 / DIM-95031-002 / 2022-501463-40* Servier Affaires Médicales (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05876754>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A5.
43. ClinicalTrials.gov 2025. *IMPACT-AML: A Randomized Pragmatic Clinical Trial for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. IMPACT-AML RPCT: NCT06713837 / IRST204.07 / 2024-514517-35-00 / 101104421* Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST S.r.l. IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06713837>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
44. ClinicalTrials.gov 2025. *Ivosidenib and Azacitidine With or Without Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed IDH1-Mutated AML or MDS/AML Considered Ineligible for Intensive Chemotherapy: NCT07075016 / HO173 / 2024-512753-24* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07075016>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
45. ClinicalTrials.gov 2025. *Ivosidenib Combined With Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Newly Diagnosed IDH1 Mutation Acute Myeloid Leukemia: a Prospective, Single-arm, Two-cohorts, Study: NCT07007949 / IVO01* The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07007949>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
46. ClinicalTrials.gov 2025. *Ivosidenib in Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma With IDH1 R132 Mutation After at Least One Prior Systemic Treatment - a Prospective, Multicenter, Observational Study in Germany: NCT06607302 / iOM-040498* iOMEDICO AG (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06607302>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A5.
47. ClinicalTrials.gov 2025. *Molecular Targeted Maintenance Therapy Versus Standard of Care in Advanced Biliary Cancer: an International, Randomised, Controlled, Open-label, Platform Phase 3 Trial: NCT05615818 / UC-GMP-2201 - PRODIGE 78 / 2022-000190-19 / 2022-502403-30-00* UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05615818>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
48. ClinicalTrials.gov 2025. *MRD-positive AML: a Prospective, Single-arm, Multicenter Platform Clinical Study: NCT07131059 / IIT2024032* Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07131059>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
49. ClinicalTrials.gov 2025. *Multicenter, Platform-type Clinical Study of Refractory/Recurrent Acute Myeloid Leukemia: NCT06265545 / IIT2024001* Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06265545>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
50. ClinicalTrials.gov 2025. *NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) - Phase 2 Subprotocol of AG-120 (Ivosidenib) in Patients With Tumors Harboring IDH1 Mutations: NCT04195555 / NCI-2019-08098 / NCI-2019-08098 / APEC1621K / APEC1621K / U10CA180886* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04195555>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
51. ClinicalTrials.gov 2025. *Observatory of Compassionate Use of IVOsidenib in France for Patients With Acute Myeloid Leukemia: NCT06377579 / FILObsLAM_IVO OBS* French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06377579>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
52. ClinicalTrials.gov 2025. *Oral Decitabine-Based Maintenance Therapy in Patients With AML in Remission: NCT05010772 / 2021-0237 / NCI-2021-08496 / 2021-0237* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05010772>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
53. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase 1 Trial of Ivosidenib and FLAG Chemotherapy in Relapsed/Refractory IDH1+ Acute Myeloid Leukemia (AML): NCT04250051 / NU 19H05 / STU00210558 / NU 19H05 / P30CA060553 / NCI-2019-08390* Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04250051>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase 1b/2 Study of Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Combination With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the Targeted Mutant IDH2 Inhibitor Enasidenib: NCT04774393 / 2020-1220 / NCI-2021-00893 / 2020-1220* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04774393>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A2.

55. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase Ib/II Investigator Initiated Study of the IDH1-Mutant Inhibitor Ivosidenib (AG120) With the BCL2 Inhibitor Venetoclax +/- Azacitidine in IDH1-Mutated Hematologic Malignancies: NCT03471260 / 2017-0490 / NCI-2018-00921 / 2017-0490* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03471260>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
56. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase II Investigator Sponsored Study of CPX-351 in Combination With Ivosidenib for Patients With IDH1 Mutated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk MDS: NCT04493164 / 2020-0096 / NCI-2020-05258 / 2020-0096* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493164>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
57. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase II Study of AG-120 in IDH1 Mutant Chondrosarcoma: NCT04278781 / 19-393* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04278781>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
58. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase II Study of IDH1 Inhibitor Ivosidenib and Nivolumab in IDH1 Mutant Gliomas and Advanced Solid Tumors: NCT04056910 / HCC 19-096* Jason J. Luke M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056910>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
59. ClinicalTrials.gov 2025. *Prospective Analysis of Frailty Phenotype Assessments to Optimize Treatment Strategies for Older Patients With Hematologic Malignancies: NCT03680677 / UPCC 06718 / 831340* Abramson Cancer Center at Penn Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03680677>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
60. ClinicalTrials.gov 2025. *Randomized, Sequential, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of IDH Targeted/Non- Targeted Versus Non-targeted/IDH-targeted Approaches in the Treatment of Newly Diagnosed IDH Mutated AML Patients Not Candidates for Intensive Induction Therapy (I- DATA Study): NCT05401097 / OSU-21330 / NCI-2022-01324 / R01CA262496* Alice Mims (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05401097>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
61. ClinicalTrials.gov 2025. *Repeatability of Magnetic Resonance Imaging in Patients With IDH1 Mutant Glioma on Ivosidenib: NCT06648473 / PRO00116521* Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06648473>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
62. CTIS 0000. *A Phase I study to test for safety and activity of an oral investigational drug, in patients with AML or other blood or bone marrow malignancies with an IDH1 mutation: EUCT-2024-511344-11-00 / AG120-C-001 / NCT02074839 / 2014-000480-40* Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511344-11-00>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
63. CTIS 0000. *A Phase I study to test the safety of an oral investigational drug (either AG-120 or AG-221) in combination with standard chemotherapeutic treatment for patients*

newly diagnosed with a blood malignancy (AML) with an IDH1 mutation and/or IDH2 mutation: EUCT-2024-511380-29-00 / NCT02632708 / 2015-004290-33 Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511380-29-00>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

64. CTIS 0000. *A Phase 1b/2, Safety Lead-in and Dose-Expansion, Open label, Multicenter Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Preliminary Activity of Ivosidenib in Combination with Durvalumab and Gemcitabine/Cisplatin as First-line Therapy in Participants with Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma with an IDH1 Mutation: EUCT-2024-514261-19-00 / NCT06501625 Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514261-19-00>, abgerufen am: 01.12.2025.*

Ausschlussgrund: A2.

65. CTIS 0000. *A Phase 1b/2 Open-Label, Randomized Study of 2 Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine: Oral AG-120 Plus Subcutaneous Azacitidine and Oral AG-221 Plus SC Azacitidine in Subjects With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring an IDH1 or an IDH2 Mutation, Respectively, Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy: EUCT-2024-511722-31-00 / NCT02677922 / 2015-003951-23 Celgene Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511722-31-00>, abgerufen am: 01.12.2025.*

Ausschlussgrund: A1.

66. CTIS 0000. *A phase 3, multicenter, open label, randomized, non-comparative two-arm study of ivosidenib (IVO) monotherapy and azacitidine (AZA) monotherapy in adult patients with hypomethylating agent (HMA) naive myelodysplastic syndromes (MDS) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation (PyramIDH study): EUCT-2023-510155-37-00 / NCT06465953 Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510155-37-00>, abgerufen am: 01.12.2025.*

Ausschlussgrund: A1.

67. CTIS 0000. *A Phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib in participants ≥ 18 years of age with locally advanced or metastatic conventional chondrosarcoma with an IDH1 mutation, untreated or previously treated with 1 systemic treatment regimen (CHONQUER study): EUCT-2023-508507-20-00 / NCT06127407 Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508507-20-00>, abgerufen am: 01.12.2025.*

Ausschlussgrund: A1.

68. CTIS 0000. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation: EUCT-2024-514309-73-00 / NCT03173248 / 2016-004907-30 Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514309-73-00>, abgerufen am: 01.12.2025.*

Ausschlussgrund: A1.

69. CTIS 0000. *A single arm, open-label Phase 3b study to describe the safety and tolerability of ivosidenib in combination with azacitidine in adult patients newly diagnosed with IDH1m acute myeloid leukemia (AML) ineligible for intensive induction chemotherapy: EUCT-2022-501709-11-00 / NCT05907057* Servier Affaires Medicales (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501709-11-00>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
70. CTIS 0000. *adIVO – A phase II trial of ivosidenib maintenance after SOC adjuvant chemotherapy in curative mIDH1 cholangiocarcinoma: EUCT-2024-520219-42-00* Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520219-42-00>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
71. CTIS 0000. *An Open-Label Early Access Phase 3b Study of Ivosidenib in Patients With a Pretreated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: EUCT-2022-501463-40-00 / DIM-95031-002* Servier Affaires Medicales (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501463-40-00>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A5.
72. CTIS 0000. *An Open-Label Early Access Phase 3b Study of Ivosidenib in Patients With a Pretreated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: EUCT-2022-501463-40-01 / DIM-95031-002* Servier Affaires Medicales (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501463-40-01>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A5.
73. CTIS 0000. *FILO-AML-01-MIVONU A single arm phase II study investigating the efficacy and safety of the addition of ivosidenib to oral azacitidine (Onureg®) in patients over 55 with Acute Myeloid Leukemia (AML) and IDH1 mutation, in complete remission after intensive chemotherapy. A study of the French AML Intergroup: EUCT-2025-521322-14-00 / FILO-AML-01-MIVONU* French Innovative Leukemia Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521322-14-00>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
74. CTIS 0000. *HOVON 150 AML: A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib or enasidenib in combination with induction therapy and consolidation therapy followed by maintenance therapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome with excess blasts-2, with an IDH1 or IDH2 mutation, respectively, eligible for intensive chemotherapy: EUCT-2022-502832-37-00 / 2018-000451-41* Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon) Stichting (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502832-37-00>, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
75. CTIS 0000. *HOVON 173 AML: Ivosidenib and Azacitidine With or Without Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed IDH1-Mutated AML or MDS/AML Considered Ineligible for Intensive Chemotherapy: EUCT-2024-512753-24-00* Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon) Stichting (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512753-24-00>,

abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

76. CTIS 0000. *IDIOME study: A single-arm phase II multicenter study of IDH1 (AG-120) inhibitor in patients with IDH1 mutated Myelodysplastic Syndrome: EUCT-2024-515352-20-00 / NCT03503409 / 2017-003681-27* Groupe Francophone Des Myelodysplasies, Groupe Francophone Des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515352-20-00>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

77. CTIS 0000. *IMPACT-AML: A RANDOMIZED PRAGMATIC CLINICAL TRIAL FOR RELAPSE OR REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKEMIA: EUCT-2024-514517-35-00 / IRST204.07* Istituto Romagnolo Per Lo Studio Dei Tumori Dino Amadori IRST S.r.l. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514517-35-00>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

78. CTIS 0000. *Phase Ia/Iib study of PHD inhibitor molidustat in combination with IDH1 inhibitor ivosidenib in IDH1-mutated relapsed/refractory AML or MDS/AML patients: EUCT-2024-514051-15-00 / 2021-006895-17* Medizinische Hochschule Hannover (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514051-15-00>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

79. CTIS 0000. *Prospective Evaluation of Ivosidenib Maintenance Following Allogeneic Stem Cell Transplantation (alloSCT) In Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-Risk Myelodysplastic Neoplasia (HR-MDS) with IDH1 Mutation (PIVOT): EUCT-2023-509055-14-00 / NCT06717958* Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509055-14-00>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

80. CTIS 0000. *SAFIR ABC10 : Molecular targeted maintenance therapy versus standard of care in advanced biliary cancer: an international, randomised, controlled, open-label, platform phase 3 trial: EUCT-2023-508100-38-00 / NCT05615818* UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508100-38-00>, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

81. EU-CTR 0000. *A Phase 1b/2 Open-Label, Randomized Study of 2 Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine: Oral AG-120 Plus Subcutaneous Azacitidine and Oral AG-221 P(...): 2015-003951-23* Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003951-23, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

82. EU-CTR 0000. *A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib or enasidenib in combination with induction therapy and consolidation therapy followed by maintenance therap(...): 2018-000451-41* HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000451-41, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

83. EU-CTR 0000. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects \geq 18 Years of Age with*

Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia w(...): 2016-004907-30 Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004907-30, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

84. EU-CTR 0000. *A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemoth(...): 2017-003040-20* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

85. EU-CTR 0000. *A single-arm phase II multicenter study of IDH1 (AG 120) inhibitor in patients with IDH1 mutated myelodysplastic syndrome: 2017-003681-27 / NCT02197676* Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003681-27, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

86. EU-CTR 0000. *Phase Ia/Iib study of PHD inhibitor molidustat in combination with IDH1 inhibitor ivosidenib in IDH1-mutated relapsed/refractory AML or MDS/AML patients: 2021-006895-17* Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006895-17, abgerufen am: 01.12.2025.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-82 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-82 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Tabelle 4-82 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AGILE (AG120-C-009)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin bei erwachsenen Patienten mit bisher unbehandelter akuter myeloischer Leukämie (AML) und mutierter Isocitrat-Dehydrogenase-1 (mIDH1-R132), die für nicht-intensive Chemotherapie geeignet ist.</p> <p>Primärziel: Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin.</p> <p>Wichtige Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Vergleich der Rate der kompletten Remission (CR) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Vergleich der Rate der CR + CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Vergleich der objektiven Ansprechrate (ORR) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. <p>Weitere Sekundärziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Rate der CR + CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten [CRp]) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Vergleich der Dauer der CR (DOCR), der Dauer der CR + CRh (DOCRh), der Dauer des Ansprechens (DOR) und der Dauer der CR + CRi (einschließlich CRp) (DOCRi) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Vergleich der Zeit bis zur CR (TTCR), der Zeit bis zur CR + CRh (TTCR_h), der Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) und der Zeit bis zur CR + CRi (einschließlich CRp) (TTCR_i) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. • Vergleich der Transfusionsabhängigkeit (Thrombozyten und Erythrozyten; Anzahl der Transfusionen), der Infektionsraten, der Krankenhausaufenthaltsstage und weiterer Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die potenziell auf einen klinischen Nutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin hinweisen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Auswirkungen der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) anhand des Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und des European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogens (EQ-5D-5L). • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Ivosidenib + Azacitidin. • Bewertung der PK/Pharmakodynamik (PD) Beziehung von Ivosidenib und 2-Hydroxyglutarat (HG) in Blutproben im Vergleich zu Placebo. • Vergleich der CR-Raten mit IDH1-Mutations-Clearance (MC) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. <p>Hinsichtlich des Primärziels wird die folgende statistische Hypothese getestet:</p> <p>$H_{01}: S_{EFS_T(t)} \leq S_{EFS_C(t)}$ vs. $H_{11}: S_{EFS_T(t)} > S_{EFS_C(t)}, t \geq 0$</p> <p>wobei $S_{EFS_T(t)}$ die Überlebensverteilungsfunktion des EFS im Ivosidenib + Azacitidin Arm (Interventionsgruppe) und $S_{EFS_C(t)}$ die Überlebensverteilungsfunktion des EFS im Placebo + Azacitidin Arm (Kontrollgruppe) ist.</p> <p>Darüber hinaus werden die folgenden statistischen Hypothesen hinsichtlich der Sekundärziele getestet:</p> <p>$H_{02}: OddsRatio_{(CR)}=1$ vs. $H_{12}: OddsRatio_{(CR)} > 1$</p> <p>wobei $OddsRatio_{(CR)}$ das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer CR zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ist.</p> <p>$H_{03}: S_{OS_T(t)} \leq S_{OS_C(t)}$ vs. $H_{13}: S_{OS_T(t)} > S_{OS_C(t)}, t \geq 0$</p> <p>wobei $S_{OS_T(t)}$ die Überlebensverteilungsfunktion des OS in der Interventionsgruppe und $S_{OS_C(t)}$ die Überlebensverteilungsfunktion des OS in der Kontrollgruppe ist.</p> <p>$H_{04}: OddsRatio_{(CR+CRh)}=1$ vs. $H_{14}: OddsRatio_{(CR+CRh)} > 1$</p> <p>wobei $OddsRatio_{(CR+CRh)}$ das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer CR+CRh zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ist.</p> <p>$H_{05}: OddsRatio_{(ORR)}=1$ vs. $H_{15}: OddsRatio_{(ORR)} > 1$</p> <p>wobei $OddsRatio_{(ORR)}$ das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer ORR zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel,	Globale, multizentrische, zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 auf die Studienarme Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin</p> <p>Stratifizierung der Randomisierung nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll (06. Januar 2017) wurde neunmal geändert. Die wichtigsten Änderungen des Protokolls sind im Folgenden aufgeführt:</p> <p><u>Amendment 1, Version 2.0 (07. Februar 2017) Global</u></p> <p>Das OS-Follow-up wurde von alle 4 Wochen auf alle 8 Wochen verringert.</p> <p>Die PK- und PD-Probeentnahmezeitpunkte wurden geändert. Patienten im optionalen Sicherheits-Run-in erhalten keine zusätzlichen PK-Untersuchungen. Es werden keine umfangreichen PK-Blutproben entnommen. PD-Proben werden nur an bestimmten Tagen vor der Behandlung entnommen.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass eine vorherige Behandlung mit Hydroxyharnstoff kein Ausschlusskriterium ist.</p> <p>Die Anzahl der Azacitidin-Behandlungstage, die mindestens 75 % der geplanten Azacitidin-Dosis entsprechen, wurde von 5 auf 6 erhöht.</p> <p>Es wurde die Entscheidung klargestellt, dass der randomisierte Teil der Studie begonnen wird, wenn bei 30 % der Patienten eine dosislimitierende Toxizität (DLT) innerhalb des DLT-Bewertungsfensters eines Behandlungszyklus der Studie auftrat.</p> <p>Es wurden uneindeutige Formulierungen zum Unterbrechen und Reduzieren der Dosis der Studienbehandlung für das Management unerwünschter Ereignisse entfernt.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass das Gewicht und die Körperoberfläche (KOF) vor der Verabreichung an Tag 1 eines jeden Zyklus bestimmt werden müssen.</p> <p>Es wurde eine Definition für eine eingeschränkte körperliche Untersuchung hinzugefügt.</p> <p>Die Anforderungen für den Abbruch der Studienbehandlung wurden überarbeitet, um darauf hinzuweisen, dass die Studienbehandlung bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung nicht fortgesetzt werden kann.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass die Durchführung des EFS-Vergleichs ausschließlich von der statistischen Signifikanz des OS-Endpunkts abhängt; eine statistische Signifikanz der wichtigen sekundären Endpunkte CR-Rate und CR + CRh-Rate ist nicht erforderlich.</p> <p>Die Anweisungen zur subkutanen Gabe wurden überarbeitet; außerdem wurden Anweisungen zur intravenösen Gabe von Azacitidin hinzugefügt, die mit der Azacitidin Prüferinformation (IB) übereinstimmen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 2, Version 3.0 (24. März 2017) Global</u></p> <p>Die Aufnahme von erwachsenen Personen, die nicht in der Lage sind, ihre eigene Einwilligung zu geben, wurde aus den Einschlusskriterien gestrichen.</p> <p>Es wurde klargestellt, dass Azacitidin in Brasilien als kommerzielles Produkt für Prüfzwecke angeboten wird.</p> <p>Die Anforderung einer zentralen zytogenetischen Untersuchung wurde gestrichen. Eine zytogenetische Standardanalyse, einschließlich Metaphasenpräparation, soll während des Screening-Zeitraums von einem lokalen Labor gemäß dem Behandlungsstandard durchgeführt werden, kann aber auch zentral durchgeführt werden, wenn der Test lokal nicht verfügbar ist.</p> <p>Da das Protokoll um lokale zytogenetische Tests erweitert wurde, wurden die Richtlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zur Risikostratifizierung auf der Grundlage der Zytogenetik hinzugefügt.</p> <p>Es wurde festgelegt, dass der Test zum Nachweis einer IDH1-Mutation ein Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR) in der Erprobung ist, Abbott RealTime IDH1.</p> <p><u>Amendment 3, Version 4.0 (14. April 2017) Global</u></p> <p>Der optionale Sicherheits-Run-in der Studie wurde aufgrund der vorläufigen Sicherheitsergebnisse für die Kombination von Ivosidenib + Azacitidin in der Studie AG221-AML-005 gestrichen.</p> <p>Der Abschnitt über die Entblindung wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass die Verantwortung für die Entblindung des Behandlungscodes in Notfallsituationen allein beim Prüfarzt liegt und dass eine schnelle Entblindung möglich ist, wenn dies erforderlich ist.</p> <p>Der Klarheit halber wurde „Behandlungsversagen“ durch „Versagen, eine CR oder CR mit CRi (einschließlich CRp) nach 24 Wochen zu erreichen“ ersetzt.</p> <p>Die Sekundärziele Rate, Dauer und Zeit bis zum Erreichen von CR + CRi (einschließlich CRp) wurden hinzugefügt, um sie an die überarbeitete Definition von EFS anzupassen, mit entsprechenden Endpunkten und Analysen.</p> <p>Der Zeitplan für die Beurteilung des Ansprechens in Woche 9 und danach jede achte Woche (Woche 17, 25 usw.) wurde angepasst, um die Beurteilung des Ansprechens nach 24 Wochen (6 Monaten) der Behandlung sicherzustellen. Die Bewertung der Lebensqualität wurde an die Bewertung des Ansprechens ab Woche 9 angeglichen.</p> <p>Die Bedingungen, unter denen Patienten nach dem Absetzen von Azacitidin weiterhin Ivosidenib/Placebo erhalten können, wurden präzisiert, um die Möglichkeit zu verringern, dass Patienten ohne CR oder CRi (einschließlich CRp) weiterhin mit Placebo als Monotherapie behandelt werden. Patienten können nach Absetzen von Azacitidin weiterhin Ivosidenib/Placebo erhalten, sofern sie sich in CR oder CRi (einschließlich CRp) befinden und Azacitidin aufgrund einer im Protokoll festgelegten Azacitidin-bezogenen Toxizität (z. B. verzögerte Knochenmarkserholung) absetzen müssen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Als Reaktion auf das Feedback der Food and Drug Administration (FDA) wurde das Erreichen einer prozentualen Verringerung der Knochenmarkblastenzahl um mehr als 30 % als potenzieller Indikator für die Fortsetzung der Behandlung bei Patienten mit einem Ansprechen von weniger als CR oder CRi (einschließlich CRp) nach 24 Wochen oder darüber hinaus entfernt.</p> <p>Aus Gründen der Konsistenz mit der IB von Ivosidenib, Version 5.0, wurde hinzugefügt, dass die systemische Verabreichung eines moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitors eine sorgfältige QTcF-Überwachung erfordert und dass die Patienten routinemäßig auf Hautausschlag überwacht werden sollten.</p> <p>Abstinenz als akzeptable Form der Empfängnisverhütung wurde gestrichen.</p> <p><u>Amendment 4, Version 5.0 (31. Oktober 2017) Global</u></p> <p>Die Randomisierung auf der Grundlage lokaler IDH1-Mutationstests (zentrale Tests sind jedoch weiterhin erforderlich, und Blut- und Knochenmarksproben müssen vor der Randomisierung zentral entgegengenommen werden) wurde erlaubt.</p> <p>Klärung der zulässigen Therapien vor der Randomisierung zur Stabilisierung der Krankheit.</p> <p>Aufnahme eines Ausschlusskriteriums für Patienten, die Medikamente einnehmen, die das QT-Intervall verlängern, mit bestimmten Ausnahmen.</p> <p>Zulassung der Entnahme explorativer Biomarker-Proben im Rahmen des Pre-Screenings.</p> <p>Geänderter Zeitplan für die Krankheitsbeurteilung, einschließlich Häufigkeit der Entnahme von Knochenmarksproben, Einreichung von Knochenmarksproben und peripheren Blutproben für exploratorische Biomarker-Analysen.</p> <p>Aufnahme eines Elektrokardiogramms (EKG) an Tag 1 jedes Behandlungszyklus.</p> <p>Aufnahme von Schwangerschaftstests für Frauen im gebärfähigen Alter an Tag 1 jedes Zyklus und am Ende der Behandlung.</p> <p><u>Amendment 4, Version 5.1 (04. Dezember 2017) Japan</u></p> <p>Aktualisierung der Japan-spezifischen Patientenrekrutierung und Sicherheitsüberwachung.</p> <p>Es wurde eine Anforderung für die sequenzielle Rekrutierung japanischer Patienten hinzugefügt, bis mindestens 3 Patienten mit der Kombination von Ivosidenib + Azacitidin behandelt wurden und die Kombination bei japanischen Patienten als verträglich eingestuft wurde.</p> <p>Japanische Patienten, die den anfänglichen Kohorten zur Sicherheitsbewertung zugewiesen wurden, werden während der Azacitidin-Behandlung im ersten Behandlungszyklus stationär aufgenommen.</p> <p>Erfüllen die bei den japanischen Patienten in den Kohorten zur Sicherheitsbewertung aufgetretenen Nebenwirkungen die Kriterien einer DLT, wird die weitere Rekrutierung japanischer Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gestoppt und das IDMC wird unverzüglich konsultiert, um die unverblindeten Daten zu prüfen und zu entscheiden, ob die weitere Rekrutierung japanischer Patienten sicher ist.</p> <p>Es wurde eine separate Überprüfung der Sicherheitsdaten durch das IDMC für in Japan eingeschlossene Patienten hinzugefügt.</p> <p><u>Amendment 4, Version 5.2 (23. April 2018) Japan</u></p> <p>Anpassung des Protokolls an die Anforderungen der Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA).</p> <p>Die prophylaktische Behandlung mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor vor Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament wurde verboten, da die prophylaktische Behandlung DLT maskieren kann. Eine mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor behandelte Neutropenie während des DLT-Bewertungsfensters wird als DLT betrachtet.</p> <p>Wenn ein Patient mehr als 20 % der Dosen des Studienmedikaments während des DLT-Bewertungsfensters (2 Tage Azacitidin oder 6 Tage Ivosidenib) aufgrund von UE versäumt, wird das UE als DLT betrachtet.</p> <p>Das Einschlusskriterium Nr. 8 wurde dahingehend überarbeitet, dass in Ländern, in denen das Volljährigkeitsalter über 18 Jahren liegt, bei Patienten, die noch nicht volljährig sind, sowohl der Patient als auch sein Vormund oder gesetzlicher Vertreter bereit sein müssen, eine Einwilligung (Informed consent form, ICF) zu unterzeichnen.</p> <p>Überarbeitung des Einschlusskriteriums Nr. 10, um darauf hinzuweisen, dass weibliche Patienten mit durch Medikamente verursachter Amenorrhoe die Richtlinien für Frauen im gebärfähigen Alter befolgen müssen und dass die beiden wirksamen Formen der Empfängnisverhütung von einer lokalen Aufsichtsbehörde genehmigt sein müssen.</p> <p>Das Ausschlusskriterium Nr. 7 wurde überarbeitet, um Patienten auszuschließen, die das Stillen unterbrechen.</p> <p>Aufnahme von Hepatitis-B-(HBV), Hepatitis-C-(HCV) und Humanes Immundefizienz-Virus- (HIV-) Tests als Screening-Bewertung und für seropositive Probanden mit viraler Immunität, aber ohne Anzeichen einer aktiven Erkrankung beim Screening; die virale Reaktivierung wird beim Screening und an Tag 1 jedes Zyklus überwacht.</p> <p><u>Amendment 4, Version 5.3 (11. Januar 2019) Frankreich</u></p> <p>Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die die Prüfarzte anweist, die Behandlung mit Ivosidenib/Placebo auszusetzen, wenn bei einem Patienten der Verdacht auf Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) besteht.</p> <p>Es wurde ein Abschnitt über „Andere potenzielle Risiken“ im Zusammenhang mit Ivosidenib hinzugefügt, darunter Leukenzephalopathie, sensomotorische Neuropathie/Polyneuropathie und Tumolyse-Syndrom.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 4, Version 5.4 (30. Mai 2019) Deutschland</u></p> <p>Die potenziellen Risiken von Ivosidenib wurden aktualisiert, um sie an die aktuelle Ausgabe der IB (Version 8.0 vom 07. März 2019) und an die Forderung der Gesundheitsbehörde anzupassen.</p> <p>Aufnahme eines Ausschlusskriteriums für Patienten mit einer bekannten PML in der Anamnese.</p> <p>Aufnahme der potenziellen Risiken und Behandlungsrichtlinien im Zusammenhang mit Ivosidenib, einschließlich Leukenzephalopathie, sensomotorische Neuropathie/Polyneuropathie und Tumorlyse-Syndrom.</p> <p>Aktualisierung der potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Ivosidenib und Azacitidin.</p> <p>Die Liste der Begleitmedikamente, die einer sorgfältigen Überwachung bedürfen, wurde aktualisiert und umfasst nun auch Medikamente, die extensiv durch CYP2C9 metabolisiert werden, sowie hormonelle Verhütungsmittel.</p> <p>Das Ausschlusskriterium für Patienten, die Medikamente aus der Gruppe der Substrate des P-Glykoprotein (P-gp) Transporters einnehmen, wurde entfernt.</p> <p>Mit Ausnahme der oben genannten Änderungen an den Ausschlusskriterien wurden diese Informationen im Deutschlandspezifischen Protokollzusatz (vom 10. August 2018) bereitgestellt.</p> <p><u>Amendment 5, Version 6.0 (09. Januar 2020) Global und Amendment 5, Version 6.1 (09. Januar 2020) Japan</u></p> <p>Der primäre Endpunkt wurde von OS in EFS geändert und OS wurde zu den wichtigen sekundären Endpunkten hinzugefügt, die entsprechenden statistischen Analysen wurden aktualisiert.</p> <p>Der zusätzliche sekundäre Endpunkt zur Bewertung der IDH1-Mutations-Clearance (MC) und die entsprechenden statistischen Analysen wurden aktualisiert.</p> <p>Das Einschlusskriterium wurde aktualisiert, um die Patientenpopulation, die für eine intensive Chemotherapie (IC) nicht in Frage kommt, enger zu definieren, die entsprechenden Kriterien für die Leber- und Nierenfunktion wurden angepasst.</p> <p>Um mit der aktuellen Ausgabe der IB von Ivosidenib übereinzustimmen, wurde das Kriterium zum Ausschluss von Patienten gestrichen, die Medikamente aus der Gruppe der Substrate des P-Glykoprotein (P-gp) Transporters einnehmen; es wurde ein Kriterium zum Ausschluss von Patienten mit einer PML in der Anamnese hinzugefügt, da PML ein potenzielles Risiko bei der Behandlung mit Ivosidenib darstellt; außerdem wurden die Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen überarbeitet.</p> <p>Die Interimanalyse zur Wirksamkeit wurden entfernt.</p> <p>Die Zahl der Patienten, die an der Studie teilnehmen, wurde auf Grundlage aktualisierter Fallzahlberechnungen von 392 auf 200 reduziert und die Zahl der Studienzentren und -länder wurde erhöht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 6, Version 7.0 (04. März 2020) Global und Amendment 6, Version 7.1 (04. März 2020) Japan</u></p> <p>Es wurde klargestellt, dass periphere Blutproben nur dann zur Bewertung der IDH1-Mutation (Einschlusskriterium Nr. 3) verwendet werden dürfen, wenn kein Knochenmarkaspirat zur Verfügung steht, um Klarheit und Konsistenz in Bezug auf die Proben für IDH1-Mutationstests zu gewährleisten.</p> <p><u>Amendment 7, Version 8.0 (16. Dezember 2020) Global und Amendment 7, Version 8.1 (16. Dezember 2020) Japan</u></p> <p>Es wurde ein Abschnitt hinzugefügt, in dem vorübergehende Protokolländerungen beschrieben werden, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, die Einhaltung von Good Clinical Practice (GCP) aufrechtzuerhalten und die Risiken für die Integrität der Studie während eines COVID-19-Notfalls zu minimieren.</p> <p>Fortführung des Wirksamkeits-Follow-up von Patienten in der Studie für EFS nach Beginn der nachfolgenden Krebstherapie bei Patienten, die kein EFS-Ereignis hatten.</p> <p>Aufnahme einer Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt, die den fortgesetzten Wirksamkeits-Follow-up für EFS nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bei Patienten unterstützt, die kein EFS-Ereignis hatten, unterstützt.</p> <p><u>Amendment 7, Version 8.2 (26. Mai 2021) Deutschland</u></p> <p>Klarere Formulierung in Bezug auf die Unterstützung von Gesundheitsstudien zu Hause.</p> <p>Streichung der Formulierung bezüglich der Einholung einer virtuellen informierten Rücksprache.</p> <p><u>Amendment 8, Version 9.0 (01. Juli 2021) Global und Amendment 8, Version 9.1 (01. Juli 2021) Japan und Amendment 8, Version 9.2 (01. Juli 2021) Deutschland</u></p> <p>Die Versorgung der Patienten nach der Entblindung der Studie wurde hinzugefügt.</p> <p>Es wurden 2 Absätze hinzugefügt, die Risikobewertungen für die Verwendung des Impfstoffs COVID-19 enthalten, um die Anforderungen der Gesundheitsbehörde zu erfüllen.</p> <p>Aktualisierung, um klarzustellen, dass Ivosidenib an Patienten verschickt werden darf, Azacitidin jedoch nicht, basierend auf dem Feedback der Gesundheitsbehörde.</p> <p>Persönliche Besuche und Überprüfungen vor Ort wurden gestrichen, um unter außergewöhnlichen Umständen Flexibilität zu ermöglichen.</p> <p><u>Amendment 9, Version 10.0 (29. September 2021) Global und Amendment 9, Version 10.1 (29. September 2021) Japan und Amendment 9, Version 10.2 (29. September 2021) Deutschland</u></p> <p>Der Sponsor der Studie wurde geändert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 9, Version 10.3 (03. November 2021) Republik Südkorea</u></p> <p>Der Zeitplan für die Untersuchungen der Patienten, die von der Placebo-Gruppe in die Ivosidenib-Gruppe wechseln, wurde aktualisiert.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Die Patienten müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilzunehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 18 Jahre mit mindestens einem der folgenden Kriterien, die eine Behandlung mit intensiver Chemotherapie ausschließt: <ol style="list-style-type: none"> a. ≥ 75 Jahre b. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) = 2 c. Schwere Herzerkrankung (z. B. behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 50 % oder chronisch stabile Angina pectoris) d. Schwere Lungenerkrankung (z. B. Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 % oder forciertes Ausatemungsvolumen in 1 Sekunde ≤ 65 %) e. Kreatinin-Clearance < 45 ml/Minute f. Bilirubin $> 1,5$-fache obere Grenze der Norm (\times ULN) g. Jede andere Komorbidität, die der Prüfarzt als inkompatibel mit einer intensiven Chemotherapie sieht, muss vor Teilnahme an der Studie vom Medical Monitor genehmigt werden 2. Unbehandelte AML, definiert nach den WHO-Kriterien. Patienten mit alleiniger extramedullärer Erkrankung (d. h. keine nachweisbare AML im Knochenmark und im peripheren Blut) kamen für die Studie nicht in Frage. 3. IDH1-Mutation, die zu einer R132C-, R132G-, R132H-, R132L- oder R132S-Substitution führte, wie durch eine zentrale Laboruntersuchung (unter Verwendung eines PCR, Abbott RealTime IDH1) in ihrem Knochenmarkspirat (oder einer peripheren Blutprobe, wenn kein Knochenmarkspirat zur Verfügung steht, mit Genehmigung des Medical Monitor) festgestellt wurde. 4. ECOG-PS 0 bis 2. 5. Ausreichende Leberfunktion, nachgewiesen durch: <ol style="list-style-type: none"> a. Gesamtbilirubin im Serum $\leq 2 \times$ ULN, außer es ist auf das Gilbert-Syndroms oder die zugrunde liegende Leukämie zurückzuführen, dann sollte der Wert $< 3 \times$ ULN liegen b. Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase (ALP) $\leq 3,0 \times$ ULN, außer wenn dies auf die zugrunde liegende Leukämie zurückzuführen ist 6. Ausreichende Nierenfunktion, nachgewiesen durch Serumkreatinin $\leq 2,0 \times$ ULN oder Kreatinin-Clearance > 30 ml/min (gemäß Cockcroft-Gault). 7. Zustimmung zu regelmäßigen Blut- und Knochenmarkuntersuchungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Fähigkeit, die Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben.</p> <p>9. Bereitschaft, Lebensqualitätsfragebögen während der Behandlung mit der Studienmedikation und zu den vorgesehenen Zeitpunkten nach Beendigung der Behandlung im Follow-up auszufüllen.</p> <p>10. Wenn es sich um eine Frau im gebärfähigen Alter handelt, muss vor Beginn der Studientherapie ein negativer Serumschwangerschaftstest vorliegen. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter werden als geschlechtsreife Frauen definiert, die sich keiner Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie oder einem Eileiterverschluss unterzogen hatten oder die nicht mindestens 24 Monate in Folge auf natürliche Weise postmenopausal gewesen sind. Frauen im gebärfähigen Alter sowie fruchtbare Männer mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter waren verpflichtet, ab dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung während der gesamten Studie und für 90 Tage (sowohl Frauen als auch Männer) nach der letzten Gabe des/der Studienmedikamente(s) zwei wirksame Formen der Empfängnisverhütung (einschließlich mindestens einer Barriere Methode) anzuwenden.</p> <p>Von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eignung für eine intensive Chemotherapie bei AML. 2. Vorangegangene Behandlung für die AML, mit Ausnahme von nicht-onkolytischen Behandlungen (wie Hydroxyharnstoff oder Leukapherese) zur Stabilisierung der Erkrankung. 3. Vorangegangene Behandlung mit einem hypomethylierende Substanz zur Behandlung eines myelodysplastischen Syndroms (MDS). 4. Vorangegangene Behandlung für eine vorherige hämatologische Erkrankung, einschließlich Prüfpräparaten. Diese Patienten dürfen nicht vor einer „Auswaschphase“ von mindestens fünf Halbwertszeiten des Prüfpräparats seit der letzten Dosis randomisiert werden. 5. Vorangegangene Behandlung mit einem IDH1-Inhibitor. 6. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile von Ivosidenib, des Placebos oder Azacitidin. 7. Schwanger oder stillend. 8. Einnahme von starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Induktoren oder CYP3A4 Substraten mit enger therapeutischer Breite, außer sie können innerhalb von ≥ 5 Halbwertszeiten vor Beginn der Studienbehandlung auf eine andere Medikation umgestellt werden. 9. Das Ausschlusskriterium Nr. 9 wurde im Protokoll Amendment 5, Version 6.0, entfernt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 10. Aktive, nicht kontrollierte, systemische Pilz-, bakterielle- oder Virusinfektion, die trotz geeigneter Antibiotika- und antiviraler Therapie und/oder anderer Behandlung keine Besserung zeigt. 11. Bösartige Erkrankung (außer MDS oder eine myeloproliferative Erkrankung) in der Vorgeschichte, außer der Patient ist vor Beginn der Studienteilnahme bereits ≥ 1 Jahr krankheitsfrei. Potenzielle Studienteilnehmer, die in der Vergangenheit oder aktuell unter einer der folgenden Erkrankung oder vergleichbaren indolenten Krebserkrankung leiden, dürfen hingegen an der Studie teilnehmen: <ol style="list-style-type: none"> a. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut b. Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses c. Carcinoma in situ der Brust d. Histologischer Zufallsbefund von Prostatakrebs 12. Bedeutsame aktive Herzerkrankung innerhalb der 6 Monate vor Studienbeginn, einschließlich Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV (NYHA-Klassifikation), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und/oder Schlaganfall. 13. Herzfrequenz-korrigiertes QT Intervall nach Friderica (QTcF) ≥ 470 msec oder jeglicher anderer Faktor, der das Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung oder arhythmischen Ereignissen erhöht (z. B. Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV, Hypokaliämie, familiäres Long QT-Syndrom). Patienten mit verlängertem QTcF-Intervall bei vorliegendem Schenkelblock, dürfen an der Studie teilnehmen. 14. Bekannte HIV-, aktive HBV- oder HCV-Infektion, die sich durch eine Behandlung nicht kontrollieren lässt. 15. Dysphagie, Kurzdarmsyndrom, Gastroparese oder eine andere Erkrankung, welche die Einnahme oder gastrointestinale Absorption von oral verabreichten Arzneimitteln einschränkt. 16. Unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg). 17. Klinische Symptome, die auf eine aktive Leukämie des zentralen Nervensystems (ZNS) hinweisen oder eine bekannte ZNS-Leukämie. 18. Unmittelbare, lebensbedrohliche, schwere Komplikationen im Rahmen der Leukämie, wie unkontrollierte Blutungen, Lungenentzündung mit Hypoxie oder Sepsis und/oder disseminierte intravaskuläre Gerinnung. 19. Andere medizinische oder psychische Situation/Erkrankung, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigt, die Einwilligungserklärung zu unterzeichnen oder an der Studie teilzunehmen. 20. Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, außer sie können innerhalb von ≥ 5 Halbwertszeiten vor der Verabreichung der Studienmedikation auf andere Medikamente umgestellt werden, oder sie können während der Studie angemessen überwacht werden. 21. Bekannte PML.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen 199 Studienzentren an der Studie teil (davon 89 Zentren, die Patienten einschlossen): 4 Zentren in Australien, 2 Zentren in Österreich, 13 Zentren in Brasilien, 3 Zentren in Kanada, 16 Zentren in China, 3 Zentren in der Tschechischen Republik, 22 Zentren in Frankreich, 17 Zentren in Deutschland, 9 Zentren in Israel, 9 Zentren in Italien, 12 Zentren in Japan, 8 Zentren in Südkorea, 6 Zentren in Mexiko, 3 Zentren in den Niederlanden, 5 Zentren in Polen, 9 Zentren in Russland, 23 Zentren in Spanien, 6 Zentren in Taiwan, 6 Zentren im Vereinigten Königreich und 23 Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Intervention: Ivosidenib + Azacitidin</u></p> <p>Ivosidenib, einmal täglich 500 mg (zwei 250 mg Tabletten) oral, durchgehend an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus (etwa alle 24 Stunden).</p> <p>Zusätzlich: Azacitidin, 75 mg/m² Körperoberfläche subkutan oder intravenös, hergestellt und verabreicht gemäß Fachinformation an den Tagen 1-7 (oder 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]) eines jeden 28-Tage Zyklus.</p> <p>Ivosidenib soll an den Tagen in Kombination mit Azacitidin vor Azacitidin eingenommen werden.</p> <p><u>Kontrolle: Placebo + Azacitidin</u></p> <p>Placebo (in Form von an Ivosidenib angepassten Tabletten), einmal täglich (2 Tabletten) oral, durchgehend an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus.</p> <p>Zusätzlich: Azacitidin, 75 mg/m² Körperoberfläche subkutan oder intravenös an den Tagen 1-7 (oder 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]) eines jeden 28-Tage Zyklus.</p> <p>Placebo soll an den Tagen in Kombination mit Azacitidin vor Azacitidin eingenommen werden.</p> <p>Patienten sollten für mindestens 6 Zyklen mit der Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin bzw. Placebo + Azacitidin behandelt werden, außer sie erleiden eine Remission nach Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS; Fortschreiten der Erkrankung vor Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS; nicht-akzeptable Toxizität; bestätigte Schwangerschaft; freiwilliges Ausscheiden aus der Studie; Protokollverletzung; Tod oder Ende der Studie.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ereignisfreies Überleben (EFS) <p>EFS ist definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Therapieversagen ist definiert als Nichterreichen einer CR bis Woche 24.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Wichtige sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • komplette Remission (CR) • CR + CRh (CRh definiert als CR mit partieller hämatologischer Regeneration) • Objektive Ansprechrate (ORR) <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR + CRi (inkl. CRp), entsprechend CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. CR mit unvollständiger Thrombozyten Regeneration) • Dauer der CR (DOCR) • Dauer des Ansprechens bei Patienten mit CR + CRh (DOCRh) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Partielle Remission (PR) • Morphologisch leukämiefreier Zustand (MLFS) • Dauer der CR + CRi [inkl. CRp] (DOCRi) • Zeit bis zu CR (TTCR); • Zeit bis zu CR + CRh (TTCRh) • Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) • Zeit bis zu CR + CRi [inkl. CRp] (TTCRi) • Transfusionsabhängigkeit (Thrombozyten und Erythrozyten; Anzahl der Transfusionen) • Infektionsraten • Krankenhausaufenthaltsstage und weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten • Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L • Sicherheit und Verträglichkeit (UE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führen, UE von besonderem Interesse, u. a.) • Weitere Untersuchungen (ECOG-PS, Elektrokardiogramm, Echokardiogramm, Labor) • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Chemie und Gerinnung) • Einnahme von Begleitbehandlungen • Pharmakokinetik/Pharmakodynamik • CR-Rate mit IDH1-MC • Medikamentenexposition von Ivosidenib/Placebo und Azacitidin, einschließlich Dosisänderungen und Dosisintensitäten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Im globalen Protokoll Amendment 5, Version 6.0 (09. Januar 2020) und im japanischen Protokoll Amendment 5, Version 6.1 (09. Januar 2020) wurde der primäre Endpunkt von OS in EFS geändert und OS wurde zu den wichtigen sekundären Endpunkten hinzugefügt.</p> <p>Fallzahlberechnungen haben gezeigt, dass diese Änderungen eine kleinere und besser durchführbare Studie in dieser seltenen Patientengruppe ermöglichen. Darüber hinaus beschreibt EFS durch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Erfassung des Behandlungsversagens als Ereignis den Beitrag einer neuartigen Therapie zum klinischen Nutzen genauer, da die potenziell störenden Auswirkungen nachfolgender Krebstherapien ausgeschlossen werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt sollten etwa 200 Patienten mit zuvor unbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation in die Studie randomisiert werden.</p> <p>Die Annahmen für den Placebo + Azacitidin-Arm in der Studie basierten auf den Ergebnissen der Studie AZA-AML-001 bei neu diagnostizierten AML-Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen und die Ivosidenib + Azacitidin erhalten. Auf der Grundlage der Ergebnisse einer retrospektiven Analyse dieser Daten wurde die CR-Rate nach 24 Wochen für den Placebo + Azacitidin-Arm auf 20 % geschätzt. Für Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreichen, wird ein medianes EFS von 14,6 Monaten angenommen.</p> <p>Die Annahmen für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm in dieser Studie basierten auf den Ergebnissen der Studie AG-221-AML-005 bei neu diagnostizierten AML-Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen und die Ivosidenib + Azacitidin erhalten. Es wurde angenommen, dass die CR-Rate nach 24 Wochen bei 40 % liegt. Für Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreichen, wurde ein medianes EFS von 19,2 Monaten angenommen. Unter Annahme einer exponentiellen Verteilung wird damit ein Hazard Ratio (HR) des EFS von 0,76 für den Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin erreicht.</p> <p>Basierend auf Simulationsergebnissen betrug das durchschnittliche Gesamt-HR über 10.000 Simulationen für die Gesamtpopulation 0,641. Da die Annahme proportionaler Hazards basierend auf der EFS-Definition nicht erfüllt ist, ist das Gesamt-HR nicht Teil der Annahmen für das Studiendesign. Unter diesen Annahmen waren insgesamt 173 EFS-Ereignisse erforderlich, um bei einem 1-seitigen Alpha von 0,025 eine Power von 80 % zu erreichen und die Nullhypothese mit einem stratifizierten Log-Rank-Test ablehnen zu können. Unter der Annahme eines Rekrutierungszeitraums von etwa 44 Monaten mit einer Rekrutierungsrate von 3 Patienten pro Monat während der ersten 10 Monate und 5 Patienten pro Monat danach sowie einer angenommenen Dropout-Rate von 5 % sollten etwa 200 Patienten im Verhältnis 1 : 1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert werden. Unter den oben genannten Annahmen wurde geschätzt, dass die Analyse des primären Endpunkts für das EFS etwa 52 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erfolgen wird.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Interimanalysen zur Wirksamkeit geplant.</p> <p>Sicherheitsdaten wurden regelmäßig durch ein IDMC geprüft, um die Sicherheit der Kombinationstherapie zu gewährleisten. Dies erfolgt jeweils nach abgeschlossenem 1. Zyklus von 6, 12, 24, and 36 Studienteilnehmern oder nach Behandlungsabbruch. Anschließend erfolgt die Überprüfung der Sicherheitsdaten etwa alle 6 Monate bis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zur Entblindung der Studie und Auswertung des primären Endpunkts.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Patienten, die alle Kriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllten, wurden verblindet im Verhältnis 1:1 nach dem Zufallsprinzip entweder Ivosidenib + Azacitidin oder Ivosidenib-ähnlichem-Placebo + Azacitidin zugeteilt.</p> <p>Die Randomisierungszuweisung wurde über ein Interactive Response Technology (IRT) System durchgeführt.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Studie ist doppelblind und randomisiert.</p> <p>Der Randomisierungsplan wurde von einer unabhängigen Statistikgruppe erstellt; alle Mitarbeiter des Studienzentrums (Prüfärzte, Studienkoordinatoren, Studienapotheker) und der Sponsor waren gegenüber der Studienbehandlung verblindet.</p> <p>Die Randomisierungszuweisung wurde über ein Interactive Response Technology (IRT) System durchgeführt.</p> <p>Die Behandlungszuweisung wurde bis zur statistischen Analyse des primären Endpunkts EFS und der Bekanntgabe der Gesamtergebnisse geheim gehalten.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Der Randomisierungsplan wurde von einer unabhängigen Statistikgruppe erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Es waren a) Patienten, b) Behandler und c) Personen, die die Zielgrößen beurteilen hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet.</p> <p>Jedem Patienten werden spezifische, Medikamenten-ID beschriftete Medikamentenbehälter und Azacitidin-Fläschchen von einer IRT zugewiesen. Ivosidenib und das entsprechende Placebo sind identisch verpackt und etikettiert, so dass der Studienapotheker hinsichtlich der Studienarmzuweisung verblindet bleibt. Der genannte Personenkreis bleibt für die Dauer der Studie bis zur finalen Analyse des primären Endpunkts verblindet, außer eine Notfallsituation erfordert die vorzeitige Entblindung. Ein IDMC überprüfte die unverblindeten Sicherheitsdaten und andere klinische Daten, einschließlich der Wirksamkeitsdaten, in regelmäßigen Meetings; die unverblindeten Zusammenfassungen wurden von einem unabhängigen Statistikzentrum erstellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sobald der primäre Endpunkt EFS statistisch analysiert wurde, sollte der Sponsor die Gesamtergebnisse der Studie den Prüfern der teilnehmenden Prüfzentren und der Öffentlichkeit mitteilen. Kurz nach der Bekanntgabe der Gesamtergebnisse sollte der Sponsor allen Prüfzentren die Behandlungszuweisungen für alle Probanden mitteilen und die Prüfzentren darüber informieren, welches der beiden folgenden Szenarien nach der Entblindung verfolgt werden sollte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn das Nutzen-Risiko-Profil für die Behandlung sprach, sollten alle Probanden, die nach dem Zufallsprinzip Placebo + Azacitidin erhielten und die wichtigsten Sicherheitskriterien erfüllten, nach der Entblindung die Möglichkeit erhalten, Ivosidenib + Azacitidin zu erhalten. Probanden, die bereits Ivosidenib + Azacitidin erhielten, konnten die Behandlung nach demselben Bewertungsschema fortsetzen. Vor der Umstellung auf Ivosidenib sollten die Prüfer die Probanden auf die Einschlusskriterien 5 und 6 und die Ausschlusskriterien 8, 12, 13 und 17 prüfen, um festzustellen, inwieweit die Sicherheit gewährleistet ist. • Wenn das Nutzen-Risiko-Profil nicht für eine Behandlung sprach, war ein Behandlungswechsel nicht zulässig; alle weiterbehandelten Probanden durften jedoch nach dem Ermessen des behandelnden Prüfers die ihnen zugewiesene Studienbehandlung erhalten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ivosidenib und das entsprechende Placebo sind identisch verpackt und etikettiert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: <u>EFS (Ereignisfreies Überleben)</u> EFS ist definiert als Zeit von Randomisierung bis Behandlungsversagen, Krankheitsrückfall nach Remission, oder Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Behandlungsversagen wurde definiert als Nichterreichen einer CR bis Woche 24. Bei Patienten, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass sie an Tag 1 der Randomisierung ein EFS-Ereignis hatten. Bei Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreichten (Responder), war die EFS-Zeit die Zeit von der Randomisierung bis zum Rückfall oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>EFS wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung getestet. Kaplan-Meier-Schätzungen (Produkt-Limit-Schätzungen) wurden für jeden Behandlungsarm durchgeführt, die EFS-Rate zu Tag 1 sowie nach 3, 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten mit den entsprechenden zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) (berechnet mittels log-log-Transformation und Rücktransformation und Greenwood-Formel zur Berechnung des Standardfehlers) wird dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das HR wurde anhand eines nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung stratifizierten Cox Proportional Hazards Modells geschätzt.</p> <p>Da EFS ein zusammengesetzter Endpunkt ist, wurden Analysen für die einzelnen Komponenten durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR-Rate nach 24 Wochen (ohne Angabe von p-Werten) • EFS unter den Patienten, die nach 24 Wochen eine CR erreichten (gemäß der oben beschriebenen Methodik, die sich nur auf Patienten beschränkt, die nach 24 Wochen eine CR erreichten, ohne Angabe von p-Werten). Darüber hinaus wurde die mediane EFS-Zeit mit zweiseitigem 95 -KI mittels Brookmeyer und Crowley berechnet. <p>Wichtige sekundäre Endpunkte:</p> <p>Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren CR, OS, CR + CRh und ORR. CR, CR + CRh und ORR wurden bis zum Zeitpunkt des Rückfalls (der anschließend bestätigt wurde) beurteilt. Bei der Bestimmung dieser Endpunkte für das Ansprechen wurden nur Bewertungen berücksichtigt, die am oder vor dem Datum des Beginns der nachfolgenden Krebstherapien durchgeführt wurden.</p> <p><u>CR (komplette Remission)</u></p> <p>Die CR-Rate ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR erreichten. Wenn die primäre Analyse des EFS signifikant war, wurde ein nach den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test verwendet, um die CR-Rate zwischen den beiden Behandlungsarmen zu vergleichen. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95 %-KI wird dargestellt.</p> <p><u>OS (Gesamtüberleben)</u></p> <p>OS ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Wenn nicht bekannt war, ob ein Patient bis zum Datenschnitt verstorben war, wurde das OS am Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p>Wenn die primären Analysen der EFS- und der CR-Rate signifikant waren, wurde das OS analog zum EFS ausgewertet.</p> <p><u>CR + CRh (CRh definiert als CR mit partieller hämatologischer Regeneration)</u></p> <p>Die CR + CRh-Rate ist definiert als der Anteil der Probanden, die eine CR oder CRh erreichten. CRh ist definiert als eine CR mit partieller Regeneration des peripheren Blutbildes (< 5 % Knochenmarksblasten, absolute Neutrophilenzahl [ANC] > 0,5×10⁹/L [500/μL] und Thrombozyten > 50×10⁹/L [50.000/μL]).</p> <p>Da CRh nicht Teil der modifizierten IWG-Kriterien war, wurde sie vom Sponsor auf der Grundlage der folgenden Regeln für jede einzelne Bewertung abgeleitet, die keine CR war:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarksblasten < 5 %, und • Engster ANC-Wert innerhalb von ± 8 Tagen > 0,5×10⁹/L, und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Niedrigste Thrombozytenzahl innerhalb von ± 8 Tagen $> 50 \times 10^9/L$, und • Negativ anzunehmen, wenn kein Auer-Stab gemeldet wird, und • Negativ anzunehmen, wenn keine extramedulläre Erkrankung gemeldet wird. <p>Für Knochenmarksblasten wurden Knochenmarkaspirate als primäre Quelle verwendet. Wenn kein Knochenmarkaspirat zur Verfügung stand, wurde eine Knochenmarksbiopsie zur Beurteilung herangezogen.</p> <p>Wenn für die ANC- oder Thrombozytenzahl zwei Werte mit der gleichen Zeit ab dem Datum der Knochenmarkuntersuchung vorlagen (z. B. 1 Tag vor und 1 Tag nach der Untersuchung), wurde der Wert des früheren Untersuchungsdatums verwendet.</p> <p>Wenn die primären Analysen von EFS, CR-Rate und OS statistisch signifikant waren, wurde die CR + CRh-Rate analog zur CR-Rate ausgewertet.</p> <p><u>ORR (Objektive Ansprechrate)</u></p> <p>Die objektive Ansprechrate ist definiert als die Rate von CR, CRi (einschließlich CRp), PR und MLFS.</p> <p>Das beste Ansprechen wurde anhand der folgenden Hierarchie berechnet: 1) CR; 2) CRi (einschließlich CRp); 3) PR; und 4) MLFS.</p> <p>Die Häufigkeiten der Patienten mit bestem Ansprechen einer CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS werde für jeden Behandlungsarm tabellarisch dargestellt.</p> <p>Wenn die primären Analysen von EFS, CR, OS und CR + CRh statistisch signifikant waren, wurde die ORR analog zur CR-Rate ausgewertet.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <p>Bei der Analyse dieser Endpunkte wurden nur Krankheitsbeurteilungen berücksichtigt, die am oder vor dem Datum des Beginns einer weiteren Krebstherapie durchgeführt wurden.</p> <p><u>CR + CRi (inkl. CRp), entsprechend CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. CR mit unvollständiger Thrombozyten Regeneration)</u></p> <p>Die CR + CRi-Rate (einschließlich CRp) ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder CRi (einschließlich CRp) erreichten. Die CR + CRi (einschließlich CRp) Raten wurde analog zur CR-Rate ausgewertet.</p> <p><u>DOCR (Dauer der kompletten Remission); DOCRh bei Patienten mit CR + CRh); DOR, (Dauer des Ansprechens); und DOCRi (Dauer der CR + CRi [inkl. CRp])</u></p> <p>DOCR ist für Patienten, die eine CR erreichten, definiert als die Zeit vom ersten Auftreten einer CR bis zum bestätigten Rückfall oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>DOCR (Monate) = (Datum des Ereignisses oder der Zensierung – erstes Datum der CR + 1)/30,4375</p> <p>DOCRh ist für Patienten, die CR oder CRh erreichten, definiert als die Zeit vom ersten Auftreten von CR oder CRh bis zum bestätigten Rückfall oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>DOCRh (Monate) = (Datum des Ereignisses oder der Zensierung-erstes Datum von CRh + 1)/30,4375</p> <p>DOR ist für Patienten, die CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreichten, als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zum bestätigten Rückfall, Fortschreiten der Krankheit oder Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert.</p> <p>DOR (Monate) = (Datum des Ereignisses oder der Zensierung-erstes Datum des Ansprechens + 1)/30,4375</p> <p>DOCRi ist für Patienten, die CR oder CRi (einschließlich CRp) erreichten, definiert als die Zeit vom ersten Auftreten von CR oder CRi (einschließlich CRp) bis zum bestätigten Rückfall oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>DOCRi (Monate) = (Datum des Ereignisses oder der Zensierung-erstes Datum der CR oder CRi + 1)/30,4375</p> <p>Kaplan-Meier-Schätzungen (Produkt-Limit-Schätzungen), einschließlich der medianen DOCR-, DOCRh-, DOR- und DOCRi-Zeit mit zweiseitigen 95 %-KI (berechnet mittel Brookmeyer und Crowley) wurden für jeden Behandlungsarm durchgeführt. die DOCR-, DOCRh-, DOR- und DOCRi-Raten nach 3, 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten mit den entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI (berechnet mittels log-log-Transformation und Rücktransformation und Greenwood-Formel zur Berechnung des Standardfehlers) wird dargestellt.</p> <p><u>TTCR (Zeit bis zu CR); TTCRh (Zeit bis zu CR + CRh); TTR (Zeit bis zum ersten Ansprechen); und TTCRi (Zeit bis zu CR + CRi [inkl. CRp])</u></p> <p>Die TTCR ist für Patienten, die eine CR erreichten, als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer CR definiert.</p> <p>TTCR (Monate) = (erstes Auftreten von CR-Datum der Randomisierung + 1)/30,4375</p> <p>TTCRh ist für Patienten, die CR oder CRh erreichten, als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von CR oder CRh definiert.</p> <p>TTCRh (Monate) = (erstes Auftreten von CR oder CRh - Datum der Randomisierung + 1)/30,4375</p> <p>TTR ist für Patienten, die CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreichen, als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ansprechen definiert.</p> <p>TTR (Monate) = (erstes Datum des Ansprechens-Datum der Randomisierung + 1)/30,4375</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>TTCRi ist für Patienten, die CR oder CRi (einschließlich CRp) erreichen, als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von CR oder CRi (einschließlich CRp) definiert.</p> <p>$TTCRi \text{ (Monate)} = (\text{erstes Auftreten von CR oder CRi-Datum der Randomisierung} + 1) / 30,4375$</p> <p>TTCR, TTCRh, TTR und TTCRi wurden anhand von deskriptiven Statistiken getrennt nach Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p><u>Transfusionsabhängigkeit (Thrombozyten und Erythrozyten; Anzahl der Transfusionen), Infektionsraten, Krankenhausaufenthaltsstage und weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten</u></p> <p>Der Transfusionsbedarf (Thrombozyten und Erythrozyten; Anzahl der Einheiten), die Zahl der Krankenhausaufenthaltsstage und andere Sicherheitsmaßnahmen, die möglicherweise auf einen klinischen Nutzen hindeuten, wurden anhand von deskriptiven Statistiken getrennt nach Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p>Als behandlungsbegleitende Transfusionen sind die Transfusionen definiert, die während des Behandlungszeitraums begonnen wurden.</p> <p>Die Zusammenfassung der Daten zu den behandlungsbegleitenden Transfusionen umfasst die Häufigkeit der Patienten mit behandlungsbegleitenden Transfusionen, die Häufigkeit der Patienten mit jeder Art von behandlungsbegleitender Transfusion (Vollblut, gepackte Erythrozyten, Thrombozyten, Plasma und andere), die Gesamtzahl der Einheiten pro Patienten mit jeder Art von behandlungsbegleitender Transfusion und die Gründe, aus denen jede Art von Transfusion verabreicht wurde.</p> <p>Die Art der Transfusion, die Anzahl der Einheiten, die Gründe für die Verabreichung der Transfusion und die Daten der Transfusionen werden in einer Auflistung getrennt nach Patienten dargestellt.</p> <p><u>Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L)</u></p> <p>Die Scores für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D-5L werden für jeden Erhebungszeitpunkt, zu dem Daten verfügbar sind, zusammengefasst.</p> <p>Die Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt wurden für jedes Instrument als Anteil der lebenden Patienten berechnet, die für den Bewertungsbesuch in Frage kamen und einen ausgefüllten Erhebungsbogen hatten.</p> <p><i>EORTC-QLQ-C30</i></p> <p>Jede Skala wird gemäß den EORTC-Richtlinien in einen Wert von 0-100 umgewandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schätzung des Durchschnitts der Items, die zur Skala beitragen; dies ist der Rohwert der Skala • Verwendung einer linearen Transformation, um den Rohwert der Skala so zu standardisieren, dass er zwischen 0 und 100 liegt. $\text{Skalenwert} = (\text{Rohwert} - 1) / \text{Bereich} \times 100$, wobei der Bereich die Differenz zwischen dem höchst- und niedrigstmöglichen Wert des Rohwerts für jedes Item ist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die transformierten Punktwerte für jede Skala sowie die absoluten und prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt werden getrennt nach Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p>Gemischte Modelle wurden bei der Analyse des EORTC QLQ-C30 angewandt. Für die Analyse wurden alle verfügbaren Daten aller Patienten verwendet. Das Für die Bewertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Erhebungszeitpunkte hinweg wurde für jede Skala ein gemischtes Modell mit dem Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Zeit, den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung und einer Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit als festem Effekt und dem Patienten als zufälligem Effekt herangezogen. Alle Schätzung der Parameter wurden mittels REML durchgeführt. Um die Kovarianz zwischen den zufälligen Effekten zu definieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Für die Berechnung der Freiheitsgrade wurde der Algorithmus von Kenward und Roger verwendet. Die LS-Means mit zugehörigen 95 %-KI werden zusammengefasst und für jeden Behandlungsarm im Zeitverlauf grafisch dargestellt.</p> <p><i>EQ-5D-5L</i></p> <p>Die erste Antwort wird mit einer 1 (keine Probleme), die zweite Antwort mit einer 2 (leichte Probleme), die dritte Antwort mit einer 3 (mäßige Probleme), die vierte Antwort mit einer 4 (schwere Probleme) und die fünfte Antwort mit einer 5 (extreme Probleme) kodiert. Zweideutige Antworten (z. B. mehr als 1 Antwort in einer Dimension) wurden als fehlende Werte behandelt.</p> <p>Für jede Dimension wird die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit keinen Problemen, leichten Problemen, mäßigen Problemen, schweren Problemen und extremen Problemen getrennt nach Behandlungsarm und Erhebungszeitpunkt zusammengefasst.</p> <p>Zusammenfassende Statistiken für die Indexwerte sowie die absoluten und prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert werden getrennt nach Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt angegeben.</p> <p>Der EQ-5D-5L enthält auch eine Nutzenskala für den Gesundheitszustand (VAS), die zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bester Gesundheitszustand) liegt. Zusammenfassende Statistiken für die VAS-Werte sowie die absolute und prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden getrennt nach Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt angegeben.</p> <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) sind Ereignisse definiert, die erstmals während der Behandlung auftreten oder sich gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern.</p> <p>Alle UE werden getrennt nach Patienten aufgelistet und UE, die außerhalb des Behandlungszeitraums auftraten, werden gekennzeichnet. Sofern nicht anders angegeben, wurden die UE gemäß der neuesten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(MedDRA) nach System Organ Class (SOC) und/oder Preferred Term (PT), Schweregrad (basierend auf CTCAE Version 4.03), Schwerwiegendheit und Zusammenhang mit der Studienbehandlung in abnehmender Häufigkeit auf der Grundlage der in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe beobachteten Häufigkeit zusammengefasst.</p> <p>Die Ergebnisse klinischer Laboruntersuchungen und von Biomarkeranalysen werden deskriptiv dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt EFS waren Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De-novo-Status gemäß IRT (Ja; Nein) • De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung im eCRF (Ja; Nein) • Geographische Region (Vereinigte Staaten und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt) • Alter (< 75; ≥ 75 Jahre) • ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1; ≥ 2) • Geschlecht (weiblich; männlich) • Ethnische Zugehörigkeit (Weiß; Asiatisch; Schwarz oder Afroamerikanisch; Andere [schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein]) • Zytogenetischer Risikostatus zu Studienbeginn (Niedriges Risiko; Mittleres Risiko; Hohes Risiko) • WHO-Klassifizierung der AML (AML mit genetischen Anomalien; AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen; therapiebezogene myeloische Neoplasien; AML nicht anderweitig spezifiziert) • Leukozyten-Anzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9/L$; $> 5 \times 10^9/L$) • Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn ($\leq 50\%$; $> 50\%$) <p>Die Behandlungsarme werden mit einem zweiseitigen, nicht-stratifizierten Log-Rank-Test für jedes Merkmal verglichen, nicht-stratifizierte HR mit zugehörigen 95 %-KI werden für jedes Merkmal berechnet und in einem Forest-Plot dargestellt.</p> <p>Bei einer geringen Anzahl von Patienten innerhalb eines Merkmals (< 5 % der Patienten) werden die Merkmale gepoolt (wenn drei oder mehr Kategorien für die Subgruppe präspezifiziert sind) oder die Subgruppe wird nicht analysiert (wenn nur zwei präspezifizierte Kategorien in der Subgruppe vorhanden sind).</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 93

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Zum Datenschnitt 18.03.2021</u> a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 146 - Ivosidenib + Azacitidin: n = 72 - Placebo + Azacitidin: n = 74 b) Behandelte Patienten (Sicherheitspopulation): N = 144 - Ivosidenib + Azacitidin: n = 71 - Placebo + Azacitidin: n = 73 c) Analyisierte Patienten (ITT-Population): N = 146 - Ivosidenib + Azacitidin: n = 72 - Placebo + Azacitidin: n = 74
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Behandlungsstatus zum Datenschnitt 18.03.2021</u> <u>Ivosidenib + Azacitidin-Arm:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch der Studienbehandlung mit Ivosidenib: n = 45 (62,5) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 20 (27,8) <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19: n = 1 (1,4) ○ Fortschreiten der Erkrankung/Rezidiv: n = 11 (15,3) ○ Wunsch des Patienten: n = 5 (6,9) ○ Klinische Progression (innerhalb von 24 Wochen) nicht durch IWG-Bewertung bestätigt: n = 3 (4,2) ○ Fehlender Nutzen der Behandlung nach > 24 Wochen: n = 2 (2,8) ○ Tod: n = 0 ○ Andere: n = 4 (5,6) • Abbruch der Studienbehandlung mit Azacitidin: n = 45 (62,5) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 20 (27,8) <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19: n = 1 (1,4) ○ Fortschreiten der Erkrankung/Rezidiv: n = 10 (13,9) ○ Wunsch des Patienten: n = 5 (6,9) ○ Klinische Progression (innerhalb von 24 Wochen) nicht durch IWG-Bewertung bestätigt: n = 4 (5,6) ○ Fehlender Nutzen der Behandlung nach > 24 Wochen: n = 3 (4,2) ○ Tod: n = 0 ○ Andere: n = 3 (4,2) <u>Placebo + Azacitidin-Arm</u> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch der Studienbehandlung mit Placebo: n = 61 (82,4) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 20 (27,0) <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19: n = 1 (1,4) ○ Fortschreiten der Erkrankung/Rezidiv: n = 14 (18,9) ○ Wunsch des Patienten: n = 10 (13,5) ○ Klinische Progression (innerhalb von 24 Wochen) nicht durch IWG-Bewertung bestätigt: n = 6 (8,1) ○ Fehlender Nutzen der Behandlung nach > 24 Wochen: n = 7 (9,5) ○ Tod: n = 1 (1,4) ○ Andere: n = 3 (4,1) • Abbruch der Studienbehandlung mit Azacitidin: n = 61 (82,4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 20 (27,0) <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19: n = 1 (1,4) ○ Fortschreiten der Erkrankung/Rezidiv: n = 14 (18,9) ○ Wunsch des Patienten: n = 10 (13,5) ○ Klinische Progression (innerhalb von 24 Wochen) nicht durch IWG-Bewertung bestätigt: n = 6 (8,1) ○ Fehlender Nutzen der Behandlung nach > 24 Wochen: n = 7 (9,5) ○ Tod: n = 1 (1,4) ○ Andere: n = 3 (4,1) <p><u>Studienstatus zum Datenschnitt 18.03.2021:</u></p> <p><u>Ivosidenib + Azacitidin-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Studienabbruch: n = 34 (47,2) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n = 28 (38,9) <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19: n = 1 (1,4) ○ Lost to Follow-up: n = 0 ○ Wunsch des Patienten: n = 6 (8,3) ● In Studie: n = 38 (52,8) <p><u>Placebo + Azacitidin-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Studienabbruch: n = 51 (68,9) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n = 46 (62,2) <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19: n = 1 (1,4) ○ Lost to Follow-up: n = 1 (1,4) ○ Wunsch des Patienten: n = 4 (5,4) ● In Studie: n = 23 (31,1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Studie wurde im März 2018 begonnen. Der erste Patient wurden am 19. März 2018 eingeschlossen.</p> <p>Die Screening-Phase umfasste bis zu 28 Tage vor der Randomisierung.</p> <p>Der Datenschnitt der Analyse des primären Endpunkts EFS war am 18. März 2021.</p> <p>Alle Patienten, die die Studienbehandlung abbrachen, ohne dass eines der Ereignisse Tod, Krankheitsrückfall, Therapieversagen (definiert als Nichterreichen einer CR bis Woche 24) oder Rücknahme der Einwilligungserklärung eintrat, werden an jedem Tag 1 (± 7 Tage) der Wochen 9, 17, 25, 33, 41, 53 und danach alle 24 Wochen hinsichtlich EFS nachverfolgt, bis ein Therapieversagen, ein Krankheitsrückfall, der Tod, ein Abbruch der Studie oder der Zeitpunkt eintritt, an dem 173 EFS-Ereignisse beobachtet wurden oder das IDMC dies für erforderlich hält.</p> <p>Nach Entblindung der Studie wird das OS-Follow-up fortgesetzt. Alle Patienten, die nach einem EFS-Ereignis noch leben, werden alle 8 Wochen bis zum Tod, Abbruch durch den Patienten, Loss to Follow-up oder dem Ende der Studie durch den Sponsor kontaktiert. Das Studienende wird aktuell für Juni 2024 geplant.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DOCR: Dauer der kompletten Remission; DOCRh: Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOCRi: Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten); DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; EFS: Ereignisfreies Überleben; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; FDA: Food and Drug Administration; GCP: Good Clinical Practice; HBV: Hepatitis B; HCV: Hepatitis C; HG: Hydroxyglutarat; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life); IB: Prüferinformation (Investigator's brochure); IC: Intensive Chemotherapie; ICF: Einwilligungserklärung (Informed consent form); IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; L: Liter; LVEF: Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; m: Meter; MC: Mutations-Clearance; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktionstests (Polymerase chain reaction); PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; PR: Partielle Remission; PT: Preferred Terms nach MedDRA; QTcF: QT Intervall nach Friderica; SOC: System Organ Class nach MedDRA; TEAE: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse; TTCR: Zeit bis zur kompletten Remission; TTCRh: Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; TTCRi: Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten); TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze der Norm; USA: Vereinigten Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala (Visual analogue scale); WHO: World Health Organization; ZNS: Zentrales Nervensystem; µl: Mikroliter</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

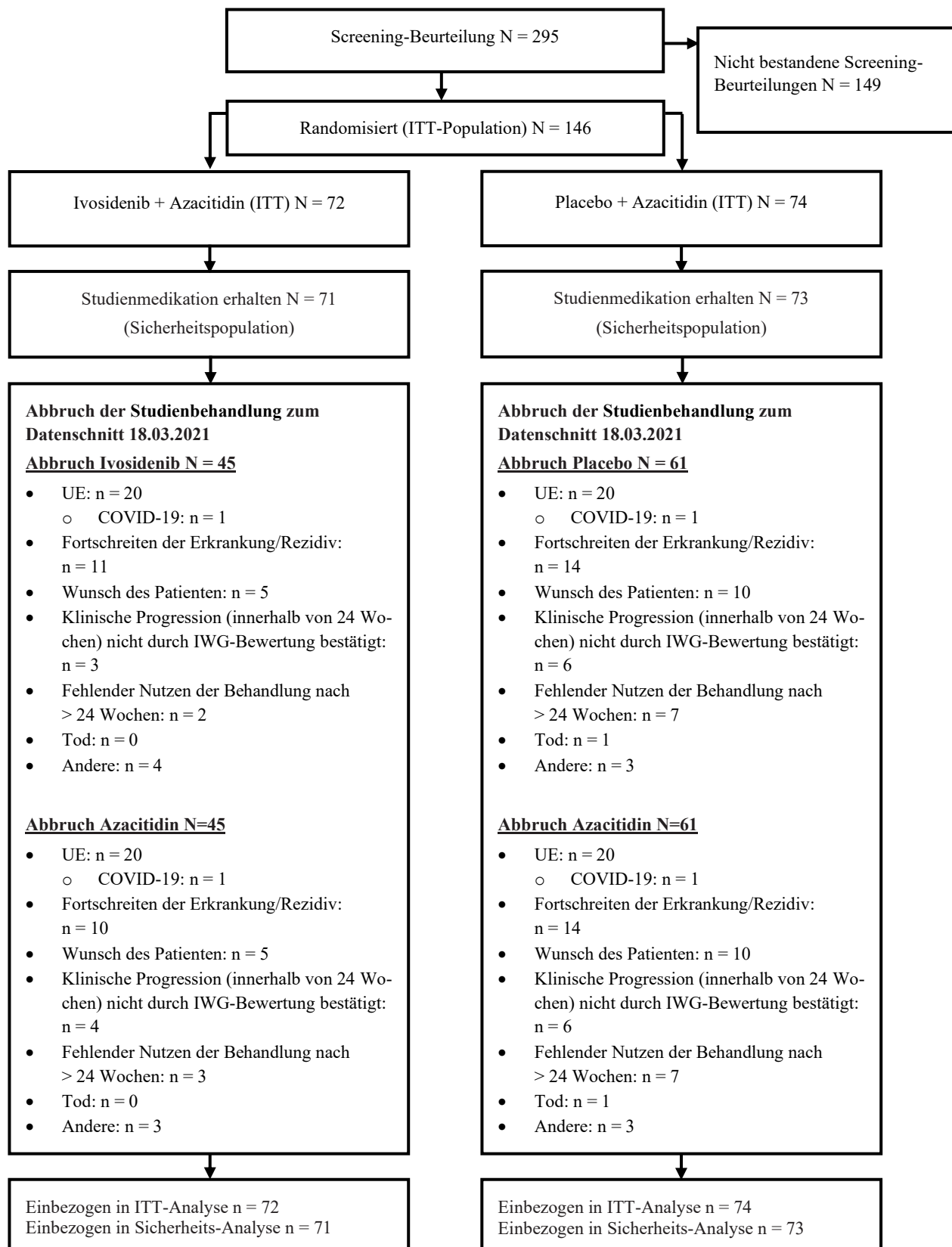


Abbildung 93: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie AGILE (AG120-C-009) zum Datenschnitt 18.03.2021

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-83 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AGILE (AG120-C-009)

Studie: **AGILE (AG120-C-009)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
AG120-C-009 Clinical Study Report	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie AGILE (AG120-C-009) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. (CSR)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie AGILE (AG120-C-009) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IRT (Interactive Response Technology). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (Vereinigte

Staaten von Amerika und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung mittels IRT. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie AGILE (AG120-C-009) als niedrig bewertet. (CSR)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE (AG120-C-009). Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ereignisfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie AGILE (AG120-C-009). Die Tumorprogression wurde anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt alle 8 Wochen bis Woche 53 und danach alle 24 Wochen beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts

wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die objektive Ansprechrates wurde in der Studie AGILE (AG120-C-009) anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Es gibt

keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: Komplette Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die komplette Remission wurde in der Studie AGILE (AG120-C-009) anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Es gibt

keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: Komplette Remission und Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration wurde in der Studie AGILE (AG120-C-009) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige,

das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: Komplette Remission und Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. kompletter Remission mit unvollständiger Thrombozyten Regeneration)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration wurde in der Studie AGILE (AG120-C-009) anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende

Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet.
(CSR)

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse dieses Endpunkts wurde nur unter den Patienten mit Ansprechen durchgeführt.
Somit wurde das ITT-Prinzip nicht erfüllt. (CSR)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die eine komplette oder partielle Remission, eine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Thrombozyten Regeneration) oder einen morphologisch leukämiefreien Zustand erreichten, erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde nur unter den

Patienten mit Ansprechen durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als hoch bewertet. (CSR)

Endpunkt: Transfusionsfreiheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Transfusionsfreiheit ist definiert als der Anteil der Patienten, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) benötigen. Dabei wird die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, der Progression der Erkrankung, dem Tod oder des Datenschnitts (je nachdem, was zuerst eintritt) betrachtet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie

gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode und mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: Infektionen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Infektionen im Rahmen der UE-Erhebung wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach Systemorganklassen (SOC) und/oder bevorzugten Bezeichnungen (PT) kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben.

Die Beobachtungsdauer war in der Interventionsgruppe länger als in der Vergleichsgruppe. Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein Ereignis zu beobachten, im Ivosidenib + Azacitidin-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurden im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc analysiert.

Für die Analyse wurde die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Intervention oder Kontrolle) enthält. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QOL-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.

Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung an den Tagen 1 und 15 (± 3 Tage) der ersten beiden Zyklen (Woche 1 und 3 sowie Woche 5 und 7), an Tag 1 (± 7 Tage) der ungeraden Zyklen (Woche 9, 17, 25 usw.), beim Ende der Behandlung und 4 Wochen nach der Behandlung statt. Nach Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor wurden keine Bewertungen mehr durchgeführt. In die Bewertung gingen nur Patienten ein, für die zu Studienbeginn eine Erhebung des Instruments vorlag (CSR)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit EORTC QLQ-C30, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE (AG120-C-009). Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet. (CSR)

Endpunkt: European Quality of Life 5 Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung an den Tagen 1 und 15 (\pm 3 Tage) der ersten beiden Zyklen (Woche 1 und 3 sowie Woche 5 und 7), an Tag 1 (\pm 7 Tage) der ungeraden Zyklen (Woche 9, 17, 25 usw.), beim Ende der Behandlung und 4 Wochen nach der Behandlung statt. Nach Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor wurden keine Bewertungen mehr durchgeführt. In die Bewertung gingen nur Patienten ein, für die zu Studienbeginn eine Erhebung des Instruments vorlag (CSR)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit EQ-5D VAS, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE (AG120-C-009). Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet. (CSR)

Endpunkt: Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach Systemorganklassen (SOC) und/oder bevorzugten Bezeichnungen (PT) kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben.

Die Beobachtungsdauer war in der Interventionsgruppe länger als in der Vergleichsgruppe. Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten, im Ivosidenib + Azacitidin-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurden im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc analysiert.

Für die Analyse wurde die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Intervention oder Kontrolle) enthält. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnissteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
