

# **Ivosidenib (akute myeloische Leukämie)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A26-19

Version: 1.0

Stand: 27.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2251

DOI: 10.60584/A26-19

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Ivosidenib (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

02.03.2026

## Interne Projektnummer

A26-19

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-19>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivosidenib (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-19>.

### **Schlagwörter**

Ivosidenib, Leukämie – Myeloische – Akute, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Ivosidenib, Leukemia – Myeloid – Acute, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christina Frings
- Tobias Effertz
- Reza Fathollah-Nejad
- Tatjana Hermanns
- Katrin Nink
- Veronika Schneck
- Gundolf Schneider
- Barbara Spix

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>4</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Ivosidenib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet sind.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivosidenib (in Kombination mit Azacitidin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.03.2026 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.13
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
I 6 Literatur .....	I.15
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.18

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivosidenib + Azacitidin.....	I.5
Tabelle 3: Ivosidenib + Azacitidin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivosidenib + Azacitidin.....	I.8
Tabelle 5: Ivosidenib + Azacitidin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ....	I.14

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AML	akute myeloische Leukämie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivosidenib (in Kombination mit Azacitidin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.03.2026 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (im Folgenden Ivosidenib + Azacitidin) im Vergleich mit Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder mit Venetoclax in Kombination mit Decitabin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase(IDH)-1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivosidenib + Azacitidin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>
Erwachsene mit neu diagnostizierter AML <sup>d</sup> mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Ivosidenib + Azacitidin eine alleinige Best-supportive-Care-Behandlung nicht infrage kommt. c. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen.	
AML: akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt neben den in Tabelle 2 aufgelisteten Therapieoptionen zusätzlich eine Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin sowie Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin als mögliche Vergleichstherapien. Damit bezieht sich der pU auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Decitabin/ Cedazuridin aus dem Jahr 2024 im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu

diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht in Frage kommt. Gemäß pU hätten sich seitdem weder Evidenzlage noch Leitlinienempfehlungen noch der Versorgungsalltag in Deutschland geändert. Der pU erachtet eine Monotherapie mit Azacitidin als relevante Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet und wählt Azacitidin als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die aktuellen Leitlinien empfehlen – neben Ivosidenib + Azacitidin – die Kombination aus Venetoclax mit Azacitidin bzw. mit Decitabin als primäre Behandlungsoption für unfitte / ältere Patientinnen und Patienten mit IDH1-mutierter, unbehandelter AML. Eine Monotherapie mit Azacitidin bzw. Decitabin wird als nachrangige Option eingestuft. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### **Ergebnisse**

Der pU legt Ergebnisse aus der multizentrischen, doppelblinden RCT AG120-C-009 (AGILE) vor. Darin wurden Patientinnen und Patienten mit unbehandelter AML mit IDH1-R132-Mutation untersucht, für die eine intensive Induktionstherapie nicht geeignet war. Die Patientinnen und Patienten erhielten im Interventionsarm Ivosidenib + Azacitidin bzw. im Vergleichsarm Placebo + Azacitidin. Die Studie ermöglicht somit keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin.

Tabelle 3: Ivosidenib + Azacitidin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neu diagnostizierter AML <sup>d</sup> mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist	Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Ivosidenib + Azacitidin eine alleinige Best-supportive-Care-Behandlung nicht infrage kommt.</p> <p>c. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen erheblichen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (im Folgenden Ivosidenib + Azacitidin) im Vergleich mit Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder mit Venetoclax in Kombination mit Decitabin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase(IDH)-1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivosidenib + Azacitidin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>
Erwachsene mit neu diagnostizierter AML <sup>d</sup> mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Ivosidenib + Azacitidin eine alleinige Best-supportive-Care-Behandlung nicht infrage kommt. c. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen. AML: akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt neben den in Tabelle 4 aufgelisteten Therapieoptionen zusätzlich eine Monotherapie mit Azacitidin oder Decitabin sowie Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin als mögliche Vergleichstherapien. Damit bezieht sich der pU auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Decitabin / Cedazuridin [2] aus dem Jahr 2024 im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht in Frage kommt. Gemäß pU hätten sich seitdem weder Evidenzlage noch Leitlinienempfehlungen [3-5] noch der Versorgungsalltag in Deutschland [6-8] geändert. Der pU erachtet eine Monotherapie mit Azacitidin als relevante Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet und wählt Azacitidin als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die aktuellen Leitlinien [3,4,9] empfehlen – neben Ivosidenib + Azacitidin – die Kombination aus Venetoclax mit Azacitidin bzw. mit Decitabin als

primäre Behandlungsoption für unfitte / ältere Patientinnen und Patienten mit IDH1-mutierter, unbehandelter AML. Eine Monotherapie mit Azacitidin bzw. Decitabin wird als nachrangige Option eingestuft. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ivosidenib (Stand zum 01.12.2025)
- bibliografische Recherche zu Ivosidenib (letzte Suche am 01.12.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivosidenib (letzte Suche am 01.12.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ivosidenib (letzte Suche am 02.12.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivosidenib (letzte Suche am 17.03.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die RCT AG120-C-009 (nachfolgend AGILE) [10] zum Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Azacitidin-Monotherapie als relevant erachtet und für seine Bewertung heranzieht. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Studie AGILE sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. In den folgenden Abschnitten wird die vom pU vorgelegte Studie AGILE beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Es ist anzumerken, dass durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools eine aktuell laufende, randomisierte, offene Phase-II-Studie (Studie I-DATA) identifiziert wurde [11]. Die Studie untersucht u. a. Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML, bei denen eine IDH1-Mutation vorliegt und für die eine intensive Induktionschemotherapie nicht infrage kommt. Dabei werden 2 verschiedene sequentielle Therapieabfolgen verglichen (Ivosidenib + Azacitidin in der Erstlinie gefolgt von Venetoclax + Azacitidin in der Zweitlinie vs. Venetoclax + Azacitidin in der Erstlinie gefolgt von Ivosidenib + Azacitidin in der Zweitlinie). Die Relevanz der Studie I-DATA für die vorliegende Nutzenbewertung ist jedoch anhand der aktuell vorliegenden Informationen nicht beurteilbar. Derzeit liegen für diese Studie noch keine Ergebnisse vor. Der Abschluss der Studie wird nach Angaben im Studienregister ClinicalTrials.gov im Juni 2029 erwartet. Der pU schließt die Studie I-DATA mit Verweis auf die Patientenpopulation aus. Die Studie wird vom Ohio State University Comprehensive Cancer Center durchgeführt. Eine Beteiligung des pU ist nicht ersichtlich.

### Vom pU vorgelegte Evidenz

Bei der Studie AGILE handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde RCT, in die Patientinnen und Patienten mit unbehandelter AML mit IDH1-R132-Mutation eingeschlossen wurden, für die eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet war. Gemäß Einschlusskriterien der Studie war eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet, wenn für Patientinnen und Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf (mit Amendment 5, Version 6.0 des Studienprotokolls vom 09.01.2020 eingeführt):

- $\geq 75$  Jahre alt
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) = 2
- schwere Herzerkrankung (z. B. behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\leq 50\%$  oder chronisch stabile Angina pectoris)
- schwere Lungenerkrankung (z. B. Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid  $\leq 65\%$  oder forciertes Ausatemungsvolumen in 1 Sekunde  $\leq 65\%$ )
- Kreatinin-Clearance  $< 45$  ml/Minute
- Bilirubin  $> 1,5$ -fache obere Grenze der Norm
- Jede andere Komorbidität, die die Prüffärztin oder der Prüfarzt als inkompatibel mit einer intensiven Chemotherapie sieht, musste vor Teilnahme an der Studie vom Klinischen Monitor genehmigt werden.

Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Induktionschemotherapie infrage kam, waren von der Studie ausgeschlossen.

In der Studie AGILE wurden insgesamt 148 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm Ivosidenib + Azacitidin (N = 73) und den Vergleichsarm Placebo + Azacitidin (N = 75) randomisiert. Die Gabe von Ivosidenib erfolgte gemäß Fachinformation [12]. Azacitidin wurde weitestgehend gemäß Fachinformation verabreicht [12,13]: Gemäß Fachinformation wird Azacitidin einmal täglich an den Tagen 1 bis 7 eines jeden 28-Tage-Zyklus und über mindestens 6 Zyklen verabreicht. In der Studie AGILE war zusätzlich und je nach institutioneller Praxis ein alternatives Therapieschema erlaubt, welches eine tägliche Gabe an den Tagen 1 bis 5 sowie an den Tagen 8 und 9 jedes 28-Tage-Zyklus vorsah. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten der Studie gemäß diesem alternativen Therapieschema behandelt wurden. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte über eine Dauer von mindestens 6 Zyklen oder bis zum Tod, Rezidiv, Krankheitsprogression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligung, Protokollverletzung oder Studienende.

Die erste Patientin oder der erste Patient wurde am 19.03.2018 in die Studie eingeschlossen. Im Studienverlauf wurde der primäre Endpunkt von „Gesamtüberleben“ in „ereignisfreies Überleben“ geändert (Amendment 5, Version 6.0 des Studienprotokolls vom 09.01.2020). Gleichzeitig wurde der Endpunkt Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt ergänzt. Weitere Endpunkte können den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugeordnet werden.

### **Studie AGILE ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet**

In der Studie AGILE wurde eine Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Behandlung mit Placebo + Azacitidin verglichen. Die Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus ist aufgrund der erst im späten Studienverlauf mit Amendment 5, Version 6.0 des Studienprotokolls (09.01.2020) eingeführten Einschlusskriterien unklar, ob tatsächlich für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine intensive Induktionschemotherapie ungeeignet war.

### **Evidenz aus indirekten Vergleichen**

Wie zuvor beschrieben hat der pU keine Daten für einen direkten Vergleich zwischen Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Kombination aus Venetoclax mit Azacitidin bzw. mit Decitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegt. Es ist anzumerken, dass der pU darüber hinaus auch keinen adjustierten indirekten Vergleich vorgelegt hat, beispielsweise zum Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Kombination aus Venetoclax mit Azacitidin über den Brückenkomparator Azacitidin-Monotherapie. Daten zum Vergleich der Kombination aus Venetoclax + Azacitidin gegenüber einer Monotherapie mit Azacitidin bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, sind aus der Studie VIALE-A [14,15] verfügbar. Auch Ergebnisse, zumindest zum Endpunkt Gesamtüberleben, sind für eine Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit IDH1-Mutation in den Publikationen öffentlich verfügbar. Der pU selbst hat im Rahmen der Überprüfung des Orphan-Status durch die EMA Daten, insbesondere aus einer Netzwerk-Metaanalyse vorgelegt, u. a. zum Vergleich zwischen Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Kombination aus Venetoclax mit Azacitidin für den Endpunkt Gesamtüberleben [16]. Aus dem Dossier des pU ist nicht ersichtlich, ob er für die vorliegende Bewertung die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs, beispielsweise nach Bucher [17], geprüft hat, da er hierzu keine Angaben macht.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ivosidenib + Azacitidin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neu diagnostizierter AML <sup>d</sup> mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Ivosidenib + Azacitidin eine alleinige Best-supportive-Care-Behandlung nicht infrage kommt.</p> <p>c. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie AGILE einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen erheblichen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Decitabin/Cedazuridin (Akute myeloische Leukämie, Erstlinie) [online]. 2024 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1061/>.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Akute Myeloische Leukämie (AML) Leitlinie [online]. 2025 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@pdf-latest?filename=akute-myeloische-leukaemie-aml.pdf>.
4. National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Version 3.2026 [online]. 2025 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf).
5. Sekeres MA, Mattison RJ, Artz AS et al. American Society of Hematology 2025 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. Blood advances 2025; k. A.(k. A.): 1-83. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025017934>.
6. Acker F, Chromik J, Tiedjen E et al. Real-world effectiveness of first-line azacitidine or decitabine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia patients unfit for intensive therapy. Eur J Haematol 2024; 113(5): 623-630. <https://doi.org/10.1111/ejh.14278>.
7. Solana-Altabella A, Rodríguez-Veiga R, Martínez-Cuadrón D et al. A systematic review of venetoclax for the treatment of unfit AML patients in real-world: is all that glitters gold? Ann Hematol 2025; 104(2): 913-935. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05891-w>.
8. Ucciero A, Pagnoni F, Scotti L et al. Venetoclax with Hypomethylating Agents in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Survival Data from Real-World Studies. Cancers (Basel) 2023; 15(18): 1-13. <https://doi.org/10.3390/cancers15184618>.
9. Sekeres M, Mattison R, Artz A et al. American Society of Hematology 2025 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. Blood Advances 2026; 10(6): 1897-1928. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025017934>.
10. Montesinos P, Recher C, Vives S et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2022; 386(16): 1519-1531. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117344>.

11. Mims A. IDH Targeted/Non- Targeted vs Non-targeted/IDH-targeted Approaches in the Treatment of Newly Diagnosed IDH Mutated AML Patients Not Candidates for Intensive Induction Therapy (I- DATA Study) [online]. 2025 [Zugriff: 20.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05401097>.
12. Servier. Tibsovo 250 mg Filmtabletten [online]. 02.2026 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Bristol Myers Squibb. VIDAZA 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension [online]. 11.2023 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2020; 383(7): 617-629. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971>.
15. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. Am J Hematol 2024; 99(4): 615-624. <https://doi.org/10.1002/ajh.27246>.
16. European Medicines Agency. Tibsovo; Orphan Maintenance Assessment Report [online]. 2024 [Zugriff: 18.05.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
17. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
AREA[BasicSearch]((ivosidenib OR AG-120) AND (AML OR acute myeloid leukemia))

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
ivosidenib* OR AG-120 OR AG120 OR "AG 120"

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
ivosidenib, AG-120, AG120 [Contain any of these terms]

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

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

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

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

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

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

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

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

*Die Fach- und Gebrauchsinformation von Tibsovo® enthält Empfehlungen für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung sowie individuelle Dosisanpassungen, die je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit nötig werden können. Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Die*

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

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

### **Wechselwirkungen**

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

*Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Anti-Arrhythmika, Fluorchinolone, 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Triazol-Antimykotika), kann das Risiko einer QT-Intervall-Verlängerung erhöhen und soll während der Behandlung mit Tibsovo® nach Möglichkeit vermieden werden.*

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

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

*Ivosidenib induziert CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und kann CYP2C19 induzieren. Daher kann es die systemische Exposition gegenüber Substraten dieser Enzyme verringern. Geeignete Alternativen, die keine CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP2C9-Substrate mit*

*einer geringen therapeutischen Breite oder CYP2C19-Substrate sind, sollten während der Behandlung mit Tibsovo® in Betracht gezogen werden.*

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

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

### **Bedingungen oder Einschränkungen**

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

### **Informationen zum Risikomanagementplan**

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

*o Differenzierungssyndrom bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie*

*o QT-Verlängerung*

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.12
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13</b>	
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.19</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.16

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AML	akute myeloische Leukämie
BSC	Best supportive Care
DKR	Deutsches Krebsregister e. V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die Erkrankung der akuten myeloischen Leukämie (AML) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ivosidenib [1]. Demnach wird Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1(IDH1)-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, angewendet.

Auf Grundlage von Hinweisen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie eine alleinige Best-supportive-Care(BSC)-Behandlung nicht infrage kommt. Zudem wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind, da diese Population sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen unterscheidet.

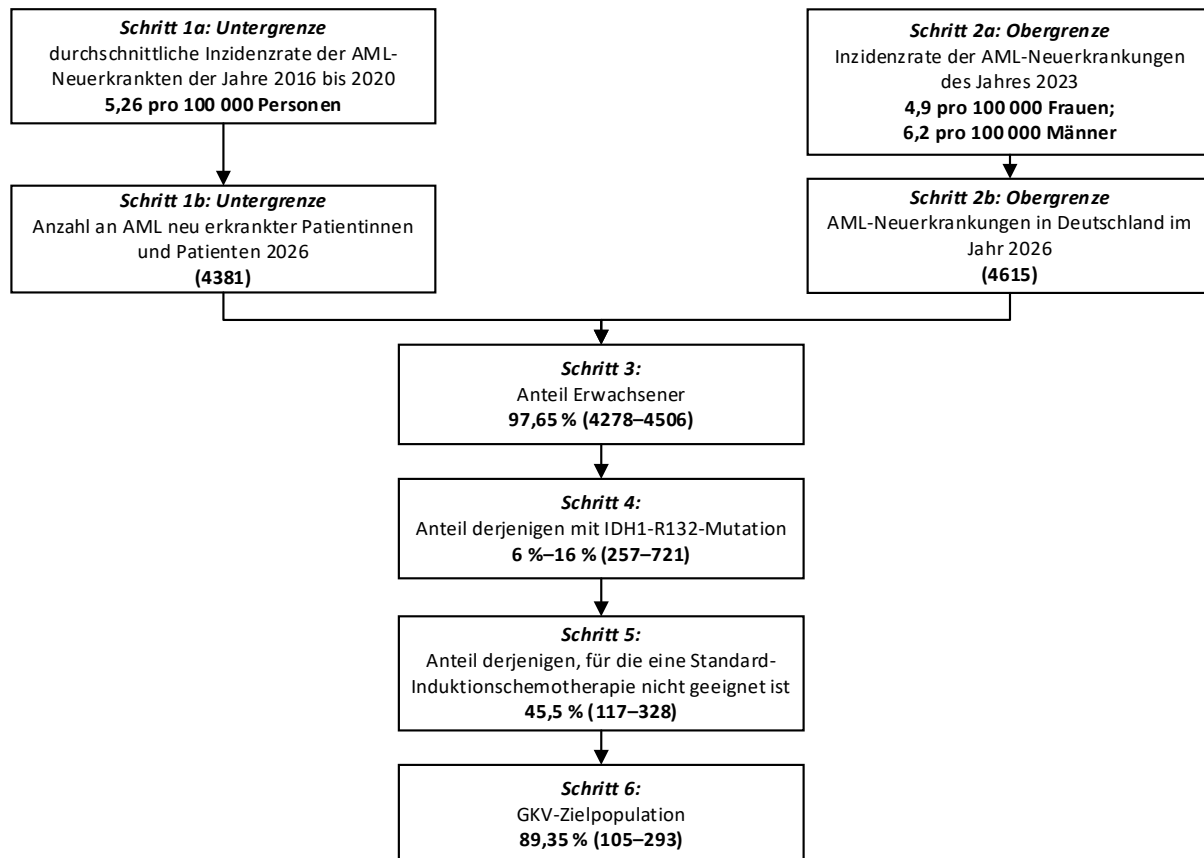
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU verweist für Patientinnen und Patienten mit AML, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, als Therapieziel auf die Verlängerung der Lebensdauer bei hoher Lebensqualität und guter Verträglichkeit. Der pU führt weiterhin die bestehenden Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, auf und spricht die Bedeutung einer auf das individuelle Risikoprofil angepassten Therapie an.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
AML: akute myeloische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1;  
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1a: durchschnittliche Inzidenzrate der AML-Neuerkrankten der Jahre 2016 bis 2020 (Untergrenze)**

Zunächst schätzt der pU die Anzahl der Neuerkrankungen mit AML. Dazu zieht er 2 Quellen heran, aus denen er eine Spanne bildet (Schritt 1a bis 2b).

In Schritt 1a zieht der pU eine Veröffentlichung von Baden et al. [2] heran, in welcher basierend auf Daten der epidemiologischen und klinischen Krebsregister der Bundesländer, dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und dem Deutschen Kinderkrebsregister aus den Jahren 2016 bis 2021 eine Anzahl von 25 788 Patientinnen und Patienten mit AML, operationalisiert über die Diagnosecodes C92.0, C92.3, C92.5–C92.8, C93.0, C94.0, C94.2 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), ermittelt werden. Die Autorinnen und Autoren leiten daraus eine durchschnittliche Anzahl von 4298 Neuerkrankten pro Jahr ab. Der pU entnimmt der Publikation eine dort auf Grundlage der

Jahre 2016 bis 2020 berechnete durchschnittliche rohe Inzidenzrate von 5,26 pro 100 000 Personen im Jahr.

### **Schritt 1b: Anzahl an AML neu erkrankter Patientinnen und Patienten 2026 (Untergrenze)**

Aus der Vorausberechnung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes [3] auf Basis der Variante G2-L2-W2 („Moderate[r] Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo“) entnimmt der pU einen Bevölkerungsstand von 83 284 000 Personen zum 31.12.2026. Diesen multipliziert er mit der in Schritt 1a ermittelten rohen Inzidenzrate und erhält 4381 an AML neu erkrankte Personen in Deutschland für das Jahr 2026 als Untergrenze.

### **Schritt 2a: Inzidenzrate der AML-Neuerkrankungen des Jahres 2023 (Obergrenze)**

Der pU zieht als 2. Quelle die Publikation „Krebs in Deutschland für 2021 – 2023“ des ZfKD im Robert Koch-Institut (RKI) und des Deutschen Krebsregisters e. V. (DKR) heran. Dem Bericht entnimmt er eine für das Jahr 2023 ausgewiesene Anzahl der AML-Neuerkrankungen mit den ICD-10-GM-Diagnosecodes C92.0/3–8, C93.0 und C94.0/2/4 von 2060 Frauen und 2560 Männern (insgesamt 4620 Personen) [4]. Als rohe Neuerkrankungsrate entnimmt er 4,9 je 100 000 Frauen bzw. 6,2 je 100 000 Männer aus dem Bericht.

### **Schritt 2b: Anzahl an AML neu erkrankter Patientinnen und Patienten 2026 (Obergrenze)**

Aus der bereits in Schritt 1b genutzten Vorausberechnung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes (G2-L2-W2) [3] entnimmt der pU einen Bevölkerungsstand von 42 168 600 Frauen und 41 115 400 Männern zum 31.12.2026. Diese multipliziert er mit den in Schritt 2a ermittelten rohen Inzidenzraten je Geschlecht und erhält 2066 AML-Neuerkrankungen bei Frauen und 2549 AML-Neuerkrankungen bei Männern und somit insgesamt 4615 Neuerkrankungsfälle für das Jahr 2026 als Obergrenze.

Mit der Spanne, die sich aus den Berechnungen in Schritt 1b (4381) und Schritt 2b (4615) ergibt, rechnet der pU in Schritt 3 weiter.

### **Schritt 3: Anteil Erwachsener**

Da das vorliegende Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation von Ivosidenib [1] ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten umfasst, ermittelt der pU in diesem Schritt den Anteil der Erwachsenen, die an einer AML erkrankt sind. Laut der Publikation von Baden et al. [2] sind unter den 4298 durchschnittlich pro Jahr an AML neu erkrankten Patientinnen und Patienten 101 pädiatrische Fälle. Hieraus errechnet der pU, dass der Anteil erwachsener Patientinnen und Patienten an AML bei 97,65 % liegt.

Der pU wendet den Anteil der Erwachsenen auf die Patientenzahlen aus Schritt 1b (untere Grenze) sowie Schritt 2b (obere Grenze) an und ermittelt so eine Spanne von 4278 bis 4506 Erwachsenen, die neu an einer AML erkrankt sind.

#### **Schritt 4: Anteil derjenigen mit IDH1-R132-Mutation**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine IDH-1-R132-Mutation aufweisen, gibt der pU auf Basis mehrerer Publikationen eine Spanne von 6 % bis 16 % an. Nachfolgend werden ausschließlich die Publikationen dargestellt, denen sich die vom pU angegebene jeweilige untere Grenze bzw. obere Grenze entnehmen lassen.

Für die untere Grenze zieht der pU zunächst eine Publikation von Bullinger et al. aus dem Jahr 2017 heran [5], in der u. a. das Vorkommen verschiedenster Mutationen bei der AML beschrieben wird. Der pU entnimmt der Publikation eine geschätzte Häufigkeit der IDH-1 Mutation bei der AML von 6 % bis 10 %.

Der Publikation von Cerchione et al. aus dem Jahr 2021 [6], in der u. a. der Einsatz von Ivosidenib bei AML beschrieben wird, lässt sich eine Spanne von 6 % bis 16 % der Patientinnen und Patienten mit AML entnehmen, bei denen eine IDH-1-Mutation vorliegt.

Anschließend überträgt der pU die Anteilswerte auf die Patientenzahlen aus Schritt 3 und erhält 257 bis 721 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 5: Anteil derjenigen, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist**

Aus der bereits in Schritt 1a herangezogenen Studie von Baden et al. [2] auf Basis von Registerdaten entnimmt der pU, dass von den in der Überlebenszeitanalyse einbezogenen Patientinnen und Patienten, für die Informationen bezüglich der eingesetzten Therapie vorlagen (13 587 von 18 150 Personen), 45,5 % (6186 Personen) eine nicht-intensive Therapie, 33,4 % (4536 Personen) eine intensive Chemotherapie ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation und 21,1 % (2865 Personen) eine intensive Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation erhielten. Die Autorinnen und Autoren merken dazu an, dass die nicht intensive Therapieform weniger bei jungen Patientinnen und Patienten und stärker bei älteren Patientinnen und Patienten in Anspruch genommen wurde.

Der pU interpretiert den Wert in Höhe von 45,5 %, als Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist, und wendet diesen auf die Fallzahlen aus Schritt 4 an. Es resultieren 117 bis 328 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

#### **Schritt 6: GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,35 % [7] ermittelt der pU eine Anzahl von 105 bis 293 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu Schritt 2a: Inzidenzrate der AML-Neuerkrankungen des Jahres 2023 (Obergrenze)**

Die Neuerkrankungsrate der AML aus der Publikation des ZfKD [4] umfasst auch den ICD10-Diagnosecode C92.4, die akute Promyelozytenleukämie, die gemäß G-BA nicht als vom Anwendungsgebiet umfasst angesehen wird (siehe Abschnitt II 1.1). Die vom pU im nächsten Schritt daraus abgeleitete Patientenzahl kann somit geringfügig überschätzt sein, obschon die Inzidenzrate vom ZfKD als vorläufig gekennzeichnet ist und damit noch ansteigen könnte.

#### **Zu Schritt 2b: Anzahl an AML neu erkrankter Patientinnen und Patienten 2026**

Im Verfahren zu Midostaurin aus dem Jahr 2023 [8,9] wurde neben den Fallzahlen aus der Datenbank des ZfKD zusätzlich auf Basis einer Analyse von GKV-Routinedaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) eine deutlich höhere Fallzahl von 7071 erwachsenen Personen mit AML im Jahresdurchschnitt über die Jahre 2017 bis 2021 ermittelt, wobei aufgrund der verwendeten Diagnosecodes unklar ist, ob in allen Fällen die AML eine Neudiagnose darstellte.

#### **Zu Schritt 5: Anteil derjenigen, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist**

Der vom pU herangezogenen Publikation von Baden et al. [2] ist zu entnehmen, dass von den 18 150 Patientinnen und Patienten mit AML, die in der Überlebenszeitanalyse einbezogen wurden, lediglich für 13 587 Personen eine dokumentierte Information zur erhaltenen Therapie vorlag. Dies entspricht einem berechneten Anteil von 74,86 %. Der Anteil von 25,14 % an Patientinnen und Patienten ohne Therapieinformationen stellt damit eine maßgebliche Quelle für Unsicherheit dar, da die Gründe für das Nichtvorliegen von Therapieinformationen unklar sind. Der G-BA weist darauf hin, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Ivosidenib eine alleinige BSC-Behandlung nicht infrage kommt. Es ist aber unklar, inwieweit in der Publikation von Baden et al. [2] Patientinnen und Patienten mit BSC im verwendeten Anteilswert für nicht-intensive Therapien enthalten sind und ob für diese bei Vorliegen heutiger Therapieoptionen statt BSC eine nicht intensive Chemotherapie infrage kommen würde.

#### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Es liegen bereits Verfahren im selben bzw. vergleichbaren Anwendungsgebiet vor, mit denen ein Abgleich der hier vom pU vorgelegten GKV-Zielpopulation (105 bis 293 Patientinnen und Patienten) erfolgen kann.

Die GKV-Zielpopulation aus dem Verfahren zu Ivosidenib [10] aus dem Jahr 2023 [10] im selben Anwendungsgebiet (Angabe im Dossier [11]: 43 bis 123 Patientinnen und Patienten) fällt deshalb geringer aus, weil der Anteilswert für die Nichteignung einer Standard-Induktionschemotherapie im Vergleich niedriger lag (28,88 % vs. 45,5 % im vorliegenden Verfahren). Der Anteilswert wurde in der damaligen Bewertung als tendenziell unterschätzt bewertet. Dies ist im vorliegenden Verfahren mit einer valideren Quelle korrigiert worden (z. B. aufgrund der größeren Datenbasis sowie der repräsentativeren Altersverteilung), auch wenn diese mit Unsicherheit behaftet ist. Ebenso hat das ZfKD mittlerweile eine größere Bandbreite von ICD-Codes bei der AML miteinbezogen; so wurden erstmals separat Fallzahlen für die ICD-4-Steller (u. a. AML) vorgelegt.

Im vorliegenden Verfahren sind sowohl Unter- wie Obergrenze letztlich aus demselben Krebsregister abgeleitet. Insgesamt sind die in diesem Verfahren vorgelegten Patientenzahlen gegenüber dem Vorgängerverfahren zu Ivosidenib aus 2023 vorzuziehen, da die Datenbasis für die Inzidenzen etwas aktueller und umfangreicher ausfällt sowie die Quelle zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine intensive Therapie nicht geeignet ist, repräsentativer ausfällt.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU unterstellt die in der Zielpopulationsherleitung genutzten Neuerkrankungsraten für die Unter- und Obergrenze [2,4] der Patientinnen und Patienten als konstant für die kommenden Jahre bis 2031 und multipliziert diese mit den jeweiligen Bevölkerungsständen aus der Vorausberechnung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2) [3] für die Jahre 2027 bis 2031. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bleibt damit relativ konstant.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Ivosidenib + Azacitidin	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML <sup>b, c</sup> mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	105–293	Die Angaben des pU sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Diese Patientenpopulation unterscheidet sich in Ätiologie und therapeutischem Vorgehen.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Therapie mit Ivosidenib + Azacitidin eine alleinige Best-supportive-Care-Behandlung nicht infrage kommt.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin  
oder
- Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Der pU stellt Kosten für weitere, nicht vom G-BA benannte Therapieoptionen dar. Dies sind Azacitidin in der Monotherapie, Decitabin in der Monotherapie sowie Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin. Diese zusätzlichen Therapieoptionen werden nachfolgend nicht dargestellt und bewertet.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,12-14]. In diesen sind keine maximalen Behandlungsdauern quantifiziert, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ivosidenib, Azacitidin und Decitabin entsprechen den Fachinformationen [1,13,14]. Der pU berücksichtigt für Venetoclax im 1. Behandlungsjahr einen Verwurf, der aufgrund einer fehlenden maximalen Behandlungsdauer nicht anzusetzen ist [12]. Für die Folgejahre setzt der pU 13 Packungen anstelle von 13,03 Packungen Venetoclax und somit einen etwas geringeren Verbrauch an.

Der Verbrauch von Azacitidin und Decitabin richtet sich nach der Körperoberfläche [13,14]. Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [15] zugrunde.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben zu den Kosten der zu bewertenden Therapie mit Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin sowie der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.02.2026 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt für Ivosidenib 1-malig Kosten in Höhe von 86,38 € für den IDH1-R132-Test unter Zugrundelegung der Ziffer 19453 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM). Es ist möglich, dass der IDH1-R132-Test für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status von IDH1-R132 bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (z. B. für Elektrokardiogramme) die der pU nicht berücksichtigt.

Für den Kombinationspartner Azacitidin sowie die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (z. B. für Nierenfunktionstests bei Decitabin [14] sowie Kosten für die Verabreichung von Infusionen gemäß EBM bei Azacitidin und Decitabin), die der pU nicht berücksichtigt.

Für alle Wirkstoffe sind die vom pU gemachten Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe 100 €) zum Stand 01.06.2025 plausibel [16].

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von insgesamt 212 371,11 € im 1. Behandlungsjahr. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Für die Folgejahre berechnet der pU 212 284,73 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es ist möglich, dass der IDH1-R132-Test für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status von IDH1-R132 bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen. Es entstehen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Für die Folgejahre sind die Arzneimittelkosten aufgrund eines zu niedrig angesetzten Verbrauchs unterschätzt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Ivosidenib	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet ist	158 588,36	1. Jahr: 86,38 Folgejahre: 0	0	1. Jahr: 158 674,74 Folgejahre: 158 588,36	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
+ Azacitidin		44 596,37	0	9100	53 696,37	
Summe		203 184,73 <sup>b</sup>	1. Jahr: 86,38 Folgejahre: 0	9100	1. Jahr: 212 371,11 Folgejahre: 212 284,73	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Venetoclax	wie oben	77 019,02	0	0	77 019,02	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr in der Größenordnung plausibel. Für die Folgejahre sind die Arzneimittelkosten aufgrund eines zu niedrig angesetzten Verbrauchs unterschätzt. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
+ Azacitidin		44 596,37	0	9100	53 696,37	
Summe		121 615,39 <sup>b</sup>	0	9100	130 715,39	
Venetoclax		77 019,02	0	0	77 019,02	
+ Decitabin		76 209,25	0	6500	82 709,25	
Summe		153 228,27 <sup>b</sup>	0	6500	159 728,27	
<p>a. Angaben des pU  b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU  AML: akute myeloische Leukämie; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert Kontraindikationen wie z. B. Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels. Wesentliche Änderungen der Versorgungsanteile durch Therapieabbrüche sind laut pU nicht zu erwarten. Der pU erwartet, dass nicht alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation mit Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin behandelt werden, ohne eine konkrete Abschätzung zum Versorgungsanteil anzugeben.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Servier Deutschland. Tibsovo 250 mg Filmtabletten [online]. 02.2026 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Baden D, Wolgast N, Altröck PM et al. 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>.
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2026 [Zugriff: 23.01.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002/table-toolbar>.
4. Robert Koch-Institut. 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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile).
5. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol* 2017; 35(9): 934-946. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.2208>.
6. Cerchione C, Romano A, Daver N et al. IDH1/IDH2 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol* 2021; 11(639387): 1-9. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639387>.
7. G. K. V. Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2025 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2025\\_q2/20250904\\_GKV\\_Kennzahlen\\_Booklet\\_Q2-2025\\_300dpi\\_barrierefrei.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2025_q2/20250904_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2025_300dpi_barrierefrei.pdf).
8. Novartis Pharma. Midostaurin (Rydapt); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1008/>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-110>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivosidenib (akute myeloische Leukämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/G23-16>.

11. Servier Deutschland. Ivosidenib (Tibsovo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 23.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/973/#dossier>.
12. AbbVie Deutschland. Fachinformation Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: 07/2025. 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021277/venclyxto-r-10-mg-50-mg-100-mg-filmtabletten>.
13. Bendalis. Fachinformation Azacitidin Bendalis 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. Stand: 12/2023 [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: [https://abdata.de/datenangebot/abda-datenbank/plus\\_x/](https://abdata.de/datenangebot/abda-datenbank/plus_x/).
14. Janssen-Cilag International. Fachinformation Dacogen 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 06/2021 [online]. 2021. URL: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0007.pdf>.
15. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
16. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).