

## **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 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1(IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivosidenib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind</p>	<p>individualisierte Therapie<sup>b, c</sup> unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX<sup>d</sup>; kommt nur für Patientinnen und Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR infrage),</li> <li>▪ Pemigatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage),</li> <li>▪ Futibatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage)</li> <li>▪ Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage) und</li> <li>▪ Best supportive Care<sup>e</sup></li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen.  c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die initiale individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.  d. Die Kombinationstherapie FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Für Patientinnen und Patienten, die keine FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR aufweisen, stehen keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß G-BA ist es daher sachgerecht, für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.  e. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2; FOLFOX: Chemotherapie-Regime mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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**

In der vom pU eingeschlossenen RCT ClarIDHy entspricht die Therapie im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Ivosidenib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Im Folgenden wird die Studie ClarIDHy beschrieben und die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

#### *Die Studie ClarIDHy*

Die Studie ClarIDHy ist eine abgeschlossene multizentrische, doppelblinde RCT zum Vergleich von Ivosidenib mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Cholangiokarzinom, die eine IDH1-R132-Mutation und eine nachgewiesene Krankheitsprogression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten mindestens 1 und nicht mehr als 2 vorangegangene Therapien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom erhalten haben, wobei mindestens 1 vorangegangenes Therapieregime Gemcitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten musste. Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten einen guten Gesundheitszustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von  $\leq 1$  aufweisen.

In die Studie ClarIDHy wurden insgesamt 187 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Ivosidenib oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorheriger Therapien (1 vs. 2). Unabhängig vom Behandlungsarm erhielten alle Patientinnen und Patienten Best supportive Care (BSC) entsprechend dem Standard des Prüfzentrums.

Die Behandlung mit Ivosidenib erfolgte weitestgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow-up, oder bis zur Entblindung oder Beendigung der Studie. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die weiterhin die Einschlusskriterien erfüllten, konnten bei einer radiologisch festgestellten Krankheitsprogression auf die Behandlung des Interventionsarms wechseln.

Der primäre Endpunkt der Studie ClarIDHy war das progressionsfreie Überleben (PFS). Darüber hinaus wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.

*Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Therapie unter Auswahl verschiedener Behandlungsoptionen festgelegt: Folinsäure in Kombination mit 5-FU und Oxaliplatin (FOLFOX) für Patientinnen und Patienten ohne Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2(FGFR2)-Fusion, FGFR2-Rearrangement, hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR); Pemigatinib bzw. Futibatinib, jeweils für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement; Pembrolizumab für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR sowie BSC. In den Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht. Die Therapieentscheidung solle dabei insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderungen (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen werden.

Mit der Studie ClarIDHy legt der pU eine Single-Komparator-Studie vor, in der im Vergleichsarm ausschließlich eine Behandlung mit Placebo + BSC möglich war. Die übrigen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Behandlungsoptionen FOLFOX, Pemigatinib, Futibatinib und Pembrolizumab standen in der Studie nicht als Therapieoption zur Verfügung. Eine auf die Patientinnen und Patienten abgestimmte, individualisierte Therapieentscheidung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt war somit nicht möglich. Der pU liefert in Modul 4 B keine Begründung für die Eignung der Studie ClarIDHy für die vorliegende Fragestellung. In der vorliegenden Bewertung wurde auf Basis der verfügbaren Informationen und der genannten Kriterien geprüft, inwiefern BSC für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Daraus resultiert, dass die Studie ClarIDHy für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Insgesamt lässt sich für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm aus den vorliegenden Informationen nicht ableiten, dass BSC die am besten geeignete individuelle Therapie darstellt. So würde auf Basis der vorliegenden Informationen für ca. 9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie eine zielgerichtete Therapie mit Pemigatinib, Futibatinib oder Pembrolizumab in Frage kommen. Zudem wird angesichts des guten Allgemeinzustands der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten davon ausgegangen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die erst eine systemische Therapielinie erhalten haben, eine Behandlung mit FOLFOX die individuell am besten geeignete Therapie darstellt. Anhand dieser Informationen ist es in der Gesamtschau für mindestens die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie ClarIDHy fraglich, ob BSC die am besten geeignete Therapieoption

ist. Die vorgelegte Studie ermöglicht daher weder einen Vergleich gegenüber einer individualisierten Therapie, da keine Auswahlmöglichkeit bestand, noch ist sie aus den geschilderten Gründen geeignet, Aussagen für Patientinnen und Patienten zu treffen, für die BSC die am besten geeignete Auswahl aus den Optionen des G-BA darstellt. Sie wird daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivosidenib 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.

Tabelle 3: Ivosidenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	individualisierte Therapie <sup>b, c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX<sup>d</sup>; kommt nur für Patientinnen und Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR infrage),</li> <li>▪ Pemigatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage),</li> <li>▪ Futibatinib (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement infrage)</li> <li>▪ Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder einer dMMR infrage) und</li> <li>▪ Best supportive Care<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Veränderung (FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H, dMMR) und der Eignung für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die initiale individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen.</p> <p>d. Die Kombinationstherapie FOLFOX ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Für Patientinnen und Patienten, die keine FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR aufweisen, stehen keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß G-BA ist es daher sachgerecht, für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von FOLFOX als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>e. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-2; FOLFOX: Chemotherapie-Regime mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; MSI-H: hohe Mikrosatelliten-Instabilität</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 nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivosidenib 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.