

Ivosidenib (akute myeloische Leukämie)

Addendum zum Projekt A26-19
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, located below the title and above the footer. The squares are arranged in a sequence that transitions from light grey to dark blue.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-81

Version: 1.0

Stand: 31.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2296

DOI: 10.60584/A26-81

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivosidenib (akute myeloische Leukämie) – Addendum zum Projekt A26-19

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.07.2026

Interne Projektnummer

A26-81

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-81>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivosidenib (akute myeloische Leukämie); Addendum zum Projekt A26-19 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-81>.

Schlagwörter

Ivosidenib, Leukämie – Myeloische – Akute, Nutzenbewertung

Keywords

Ivosidenib, Leukemia – Myeloid – Acute, Benefit Assessment

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Katrin Nink
- Barbara Spix

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vorgehen des pU	2
2.2 Bewertung der vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche.....	4
2.3 Zusammenfassung.....	22
3 Literatur	24
Anhang A Suchstrategien	26
Anhang B Ergänzend dargestellte Ergebnisse der indirekten Vergleiche	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin	5
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin.....	9
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin	17
Tabelle 4: Ivosidenib + Azacitidin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	akute myeloische Leukämie
CR	komplette Remission
CRi	komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
ELN	European LeukemiaNet
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	inverse Varianz
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normalbereichs)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.07.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-19 (Ivosidenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier:

- indirekter Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin nach Bucher basierend auf der AGILE-Studie sowie der Gesamtpopulation der VIALE-A-Studie
- indirekter Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin nach Bucher mit inverser-Varianz(IV)-Gewichtung basierend auf der AGILE-Studie sowie der Isocitrat-Dehydrogenase(IDH)1-Subpopulation der VIALE-A-Studie

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (im Folgenden Ivosidenib + Azacitidin) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-1-R132-Mutation, für die eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet ist, hatte der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) AGILE [2] vorgelegt. In dieser Studie wurde Ivosidenib + Azacitidin jedoch nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin) verglichen, sondern gegenüber einer Azacitidin-Monotherapie. In seiner Stellungnahme gibt der pU an, dass kein direkter Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegt, und er daher zusätzlich indirekte Vergleiche gegenüber Venetoclax + Azacitidin durchgeführt hat.

Gemäß Auftrag des G-BA wird nachfolgend die Bewertung dieser indirekten Vergleiche vorgenommen.

2.1 Vorgehen des pU

Der pU legt mit seiner Stellungnahme zusätzliche Evidenz zum Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin auf Basis indirekter Vergleiche vor. Für die Informationsbeschaffung zu Studien mit Ivosidenib + Azacitidin verweist der pU auf seine für die Dossiereinreichung durchgeführte Suche, mit der er die Studie AGILE identifiziert hat (siehe hierzu auch die Dossierbewertung A26-19 [1]). Durch seine für das Stellungnahmeverfahren durchgeführte Informationsbeschaffung zu RCTs zum Vergleich von Venetoclax + Azacitidin gegenüber dem Brückenkomparator Placebo + Azacitidin hat der pU die Studie VIALE-A [3,4] identifiziert. Für die vorliegenden indirekten Vergleiche schließt der pU die Studien AGILE (Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin) und VIALE-A (Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin) ein.

Der pU gibt an, dass die beiden Studien AGILE und VIALE-A klinisch nicht homogen seien, da in AGILE ausschließlich Patientinnen und Patienten mit IDH1-Mutation eingeschlossen wurden, in VIALE-A hingegen der Einschluss für nicht molekular selektierte Patientinnen und Patienten erfolgte. In VIALE-A betrage der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer solchen Mutation weniger als 10 % (23 vs. 21 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm). Dennoch kommt der pU auf Basis von Patientencharakteristika wie beispielsweise medianem Alter, Geschlecht und Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) zu dem Schluss, dass die Studienpopulationen in zentralen Merkmalen grundsätzlich ähnlich seien. Hierfür betrachtet der pU die Gesamtpopulation der Studie AGILE auf der Interventionsseite, und die Gesamtpopulation der Studie VIALE-A, sowie eine von ihm als G-BA-Population bezeichnete Teilpopulation der VIALE-A (zur Erläuterung

dieser Population siehe den Abschnitt zur Beschreibung der Studie VIALE-A) jeweils auf der Vergleichsseite.

Für beide Studien stuft der pU das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene und auf Studienebene jeweils als niedrig ein.

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin einen indirekten Vergleich nach Bucher für die Gesamtpopulation bzw. die G-BA-Population (der Studie VIALE-A) heran bzw. nach Bucher mit inverser-Varianz(IV)-Gewichtung für die IDH1-Teilpopulation (der Studie VIALE-A).

Indirekter Vergleich nach Bucher basierend auf der Gesamtpopulation bzw. G-BA-Population der Studie VIALE-A

Für den indirekten Vergleich nach Bucher berücksichtigt der pU für die Studie AGILE die Gesamtpopulation und die Datenschnitte vom 18.03.2021 und vom 30.06.2022. Für die Vergleichsseite zieht der pU zum einen die Gesamtpopulation als auch die G-BA-Population der Studie VIALE-A heran. Dabei betrachtet er bei VIALE-A für die Gesamtpopulation die Datenschnitte vom 04.01.2020 und 01.12.2021, sowie für die G-BA-Population den Datenschnitt vom 04.07.2020. Als Quellen berücksichtigt der pU für die Vergleichsseite die Publikationen DiNardo 2020 [3], Pratz 2024 [4] und das Dossier zu Venetoclax im Anwendungsgebiet AML aus 2021 [5]. Der pU legt Ergebnisse der indirekten Vergleiche für folgende Endpunkte vor: Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse [SUEs], schweren unerwünschte Ereignisse [UEs], UEs, die zum Therapieabbruch führen, sowie einzelne spezifische UEs gemäß bevorzugtem Begriff [PT]: febrile Neutropenie [UEs, SUEs] und Systemorganklasse [SOC]: Infektionen und parasitäre Erkrankungen [UEs]). Eine Prüfung der Ähnlichkeit der Endpunktoperationalisierungen hat der pU nicht vorgenommen. Der pU legt zudem keine Subgruppenanalysen vor.

Indirekter Vergleich nach Bucher mit IV-Gewichtung basierend auf der IDH1-Teilpopulation der VIALE-A

Für den indirekten Vergleich nach Bucher mit IV-Gewichtung berücksichtigt der pU auf der Interventionsseite die Gesamtpopulation der Studie AGILE und für die Vergleichsseite die IDH1-Teilpopulation aus der Studie VIALE-A. Auch für diese Vergleiche betrachtet der pU die Datenschnitte vom 18.03.2021 und vom 30.06.2022 aus der Studie AGILE und die Datenschnitte vom 04.01.2020 und 01.12.2021 aus der Studie VIALE-A. Indirekte Vergleiche auf Basis der IDH1-Teilpopulation der VIALE-A hat der pU ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt.

Insgesamt folgert der pU aus seinen vorgelegten indirekten Vergleichen, dass sich ein Vorteil von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin ergibt. Auf Basis der indirekten Evidenz beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.2 Bewertung der vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche

Informationsbeschaffung

Quellen des pU in seiner Stellungnahme:

- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.04.2026)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.04.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.07.2026), Suchstrategien siehe Anhang A

Die Informationsbeschaffung zu Ivosidenib ist in der Dossierbewertung A26-19 beschrieben.

In Übereinstimmung mit dem pU wurden die Studien AGILE (Interventionsseite) und VIALE-A (Vergleichsseite) für einen indirekten Vergleich über Placebo + Azacitidin als Brückenkompator identifiziert.

Vom pU herangezogene Studien

Tabelle 1 und Tabelle 2 beschreiben die vom pU für die indirekten Vergleiche vorgelegten Studien AGILE und VIALE-A.

Tabelle 1: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin						
AGILE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit nicht vorbehandelter AML ^b mit einer IDH1-R132 ^c -Mutation, für die eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet ist ^d ▪ ECOG-PS ≤ 2	Ivosidenib + Azacitidin (N = 72) ^e Placebo + Azacitidin (N = 74) ^e	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: ≥ 6 Zyklen ^f oder bis zum Rezidiv, Krankheitsprogression ^g , nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Patientin / des Patienten, Tod oder Studienende Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Entscheidung der Patientin / des Patienten oder Studienende	89 Zentren in: Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, USA und Vereinigtes Königreich 3/2018–laufend 1. Datenschnitt: 18.03.2021 ^h 2. Datenschnitt: 01.10.2021 ⁱ 3. Datenschnitt: 30.06.2022 ⁱ	primär: ereignisfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 1: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin						
VIALE-A	RCT, doppelblind ^j , parallel	- Erwachsene mit nicht vorbehandelter AML^k, für die eine Standard-Induktionstherapie mit Cytarabin und Anthrazyklin nicht geeignet ist: - Alter ≥ 75 Jahre oder - Alter 18–74 Jahre und mindestens eine Komorbidität^d - ECOG-PS ≤ 2 bei Alter ≥ 75 Jahre - ECOG-PS ≤ 3 bei Alter 18–74 Jahre	Venetoclax + Azacitidin (N = 287 ^m) Placebo + Azacitidin (N = 146 ^m) davon IDH1-Teilpopulation: Venetoclax + Azacitidin (n = 23) Placebo + Azacitidin (n = 11) G-BA Population ⁿ : Venetoclax + Azacitidin (n = 210) Placebo + Azacitidin (n = 103) davon IDH1-Teilpopulation: Venetoclax + Azacitidin (n = 15) Placebo + Azacitidin (n = 8)	Screening: bis zu 21 Tage Behandlung: ≥ 6 Zyklen ^f oder bis Krankheitsprogression ^o , nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientin / des Patienten Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis 2 Jahre nach Studieneinschluss der letzten Patientin / des letzten Patienten	134 Zentren in Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA 02/2017–laufend 1. Datenschnitt ^p : 01.10.2018 2. Datenschnitt ^q : 04.01.2020 3. Datenschnitt ^r : 04.07.2020 4. Datenschnitt ^s : 01.12.2021	primär ^t : Gesamtüberleben, CR + CRi sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 1: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für die vorliegende Bewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4. b. Diagnose bestätigt nach den WHO-Kriterien c. IDH1-Mutation, die zu einer R132C-, R132G-, R132H-, R132L- oder R132S-Substitution führte d. Gemäß Einschlusskriterien musste ≥ 1 der folgenden Kriterien erfüllt sein: ≥ 75 Jahre, ECOG-PS = 2, schwere Herzerkrankung (z. B. behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz, LVEF ≤ 50 % oder chronisch stabile Angina pectoris), schwere Lungenerkrankung (z. B. Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 % oder FEV₁ ≤ 65 %), CrCl < 45 ml/Minute, Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN oder andere Komorbidität, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers eine intensive Chemotherapie ausschließt und vom klinischen Monitor vor der Rekrutierung bestätigt wurde. e. Patientenzahlen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021; zum Datenschnitt vom 30.06.2022 kam jeweils noch 1 Patientin oder 1 Patient dazu. f. Patientinnen und Patienten erhielten mindestens 6 Behandlungszyklen Azacitidin. g. gemäß modifizierter IWG Response Kriterien für AML [6] und ELN-Leitlinien [7] h. finale EFS-Analyse geplant nach 173 EFS-Ereignissen, oder zu dem Zeitpunkt, der vom IDMC als notwendig erachtet wird i. gemäß Angaben des pU Anforderung von Zulassungsbehörden j. Es wurden bis zu 12 chinesische Patientinnen und Patienten unverblindet in die Studie eingeschlossen, um die Sicherheit und die Pharmakokinetik von Venetoclax in Kombination mit Azacitidin in der chinesischen Population zu bewerten. k. Diagnose bestätigt nach den WHO-Kriterien [8] l. Gemäß Einschlusskriterien musste ≥ 1 der folgenden Kriterien erfüllt sein: ECOG-PS von 2–3, behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion ≤ 50 %, chronische stabile Angina Pectoris, Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 %, FEV₁ ≤ 65 %, CrCl ≥ 30 bis < 45 ml/min, moderate Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $\leq 3,0 \times$ ULN) oder andere Komorbidität, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers eine intensive Chemotherapie ausschließt und vom klinischen Monitor vor der Rekrutierung bestätigt wurde. m. In beiden Studienarmen ist jeweils 1 Patientin bzw. Patient enthalten, die nach dem Originalprotokoll eingeschlossen wurden. Die übrige Studienpopulation (N = 286 im Interventionsarm; N = 145 im Vergleichsarm) wurde nach Einführung des 1. Amendments (zum 21.12.2016) eingeschlossen. Dieses umfasste u. a. die Aufnahme des zytogenetischen Risikos (intermediär; ungünstig) als Stratifizierungsfaktor. Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten, die nach dem 1. Amendment eingeschlossen wurden. Die Analysepopulation für die Verträglichkeitsendpunkte umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.						

Tabelle 1: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
n. Population mit im Vergleich zu den Einschlusskriterien engeren Kriterien zur Definition der fehlenden Eignung für eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie: ≥ 75 Jahre mit mindestens 1 weiteren Vorerkrankung, oder ≥ 18 bis < 75 Jahre mit einem ECOG-PS = 3, oder ≥ 18 bis < 75 Jahre mit einem ECOG-PS = 2 und ≥ 1 weitere Komorbidität (kardiologische Anamnese einer behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz, LVEF ≤ 50 % oder Angina Pectoris, Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 % oder Einsekundenkapazität ≤ 65 %, CrCl ≥ 30 bis < 45 ml/min, moderate Leberfunktionsstörung [Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $\leq 3 \times$ ULN]). o. gemäß den ELN Kriterien [7] p. 6 Monate nach Randomisierung von 225 Patientinnen und Patienten q. nach ca. 270 Todesfällen r. Gemäß Angaben des pU im Modul 4 A des Nutzenbewertungsverfahrens von Venetoclax [5] wurde der 3. Datenschnitt von der FDA angefordert. s. finale Analyse, geplant nach 360 Todesfällen t. Dargestellt ist der koprimäre Endpunkt für die EU, Länder im EU-Referenzrahmen sowie Japan. Für die USA und Länder im USA-Referenzrahmen ist das Gesamtüberleben der einzige primäre Endpunkt. AML: akute myeloische Leukämie; CR + CRi: zusammengesetzte komplette Remission (komplette Remission und komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes); CrCL: Kreatinin-Clearance; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EFS: ereignisfreies Überleben; ELN: European LeukemiaNet; EU: Europäische Union; FDA: Food and Drug Administration; FEV₁: Einsekundenkapazität; G-BA: Gemeinsames Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IDMC: unabhängiges Datenüberwachungskomitee; IWG: International Working Group; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normalbereichs; WHO: Weltgesundheitsorganisation						

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin		
AGILE	Ivosidenib 500 mg (2 × 250 mg) täglich, oral + Azacitidin 75 mg/m ² KOF, i. v. oder s. c., an Tag 1–7 jedes Zyklus oder an den Tagen 1–5 und 8–9 jedes Zyklus Zyklusdauer: 28 Tage	Placebo täglich, oral + Azacitidin 75 mg/m ² KOF, i. v. oder s. c., an Tag 1–7 jedes Zyklus oder an den Tagen 1–5 und 8–9 jedes Zyklus Zyklusdauer: 28 Tage
Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen Ivosidenib / Placebo ▪ Dosisanpassung weitgehend gemäß Fachinformation^a Dosisanpassungen Azacitidin ▪ Dosisreduktion^b aufgrund ausbleibender Erholung von ≥ 14 Tagen der ANC oder Thrombozytenzahl ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert ▪ beim Abbruch von Azacitidin, kann die Behandlung mit Ivosidenib / Placebo nach dem Ermessen des Prüfarztes und mit Zustimmung des medizinischen Monitors fortgesetzt werden^c		
Vorbehandlung <u>erlaubt</u> ▪ Hydroxyurea oder Leukozytenapherese <u>nicht erlaubt</u> ▪ andere AML Therapie ▪ hypomethylierende Substanzen für MDS ▪ Behandlung einer vorherigen hämatologischen Erkrankung (einschließlich Prüfpräparaten) innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor der Randomisierung ▪ IDH1-Inhibitoren ▪ starke CYP3A4 Induktoren oder Substraten mit enger therapeutischer Breite, innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Beginn der Studienbehandlung Begleitbehandlung <u>erforderlich</u> ▪ Infektionsprophylaxe <u>erlaubt</u> ▪ Wachstumsfaktoren (Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktoren) ▪ Erythropoese-stimulierende Therapie gemäß lokalen Standards ▪ prophylaktische und therapeutische Maßnahmen für Leukozytose (Hydroxyurea^d, oder Leukozytenapherese) ▪ Steroide zur Behandlung von IDH-Differenzierungssyndrom (auch vor der Randomisierung)		

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin		
VIALE-A	Aufdosierungsschema Venetoclax^e in Zyklus 1: ▪ Tag 1: 100 mg ▪ Tag 2: 200 mg ▪ ab Tag 3: 400 mg	
	Venetoclax^f: 400 mg, oral, 1-mal/Tag + Azacitidin 75 mg/m² KOF, i. v. oder s. c., an Tag 1–7 jedes Zyklus Zyklusdauer: 28 Tage	Placebo^{e, f}: oral, 1-mal/Tag + Azacitidin 75 mg/m² KOF, i. v. oder s c., an Tag 1-7 jedes Zyklus Zyklusdauer: 28 Tage
Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen Venetoclax / Placebo ▪ Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen^g aufgrund von Toxizitäten und in Abhängigkeit vom Ansprechen weitgehend gemäß Fachinformation Dosisanpassungen Azacitidin ▪ Dosisreduktion^{b, h} aufgrund ausbleibender Erholung der ANC oder Thrombozytenzahl $\geq 25\%$ über dem Nadir (innerhalb von 14 Tagen) nach Zyklus 4		
Vorbehandlung <u>erlaubt</u> ▪ Hydroxyureaⁱ oder Leukozytenapherese für Patientinnen und Patienten mit weißen Blutkörperchen $> 25 \times 10^9/L$ <u>nicht erlaubt</u> ▪ hypomethylierende Substanzen, Venetoclax und / oder Chemotherapeutika für MDS ▪ chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen-Therapie ▪ Prüfpräparate zur Therapie der MDS oder AML ▪ starke und / oder moderate CYP3A Induktoren ≤ 7 Tage vor Beginn der Studienmedikation Begleitbehandlung <u>erforderlich</u> ▪ Infektionsprophylaxe (für virale, bakterielle und fungale Infektionen) für Patientinnen und Patienten mit einer ANC $< 500/\mu l$ <u>erlaubt</u> ▪ starke und moderate CYP3A Inhibitoren^j, moderate CYP3A Induktoren^k, P-gp Inhibitoren^j <u>nicht erlaubt</u> ▪ starke CYP3A Induktoren ▪ intrathekale Chemo- oder Strahlentherapie zur ZNS-Prophylaxe		

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Zusätzlich wurden Dosisverzögerungen von bis zu 28 Tagen nach dem Ermessen des Prüfarztes in Absprache mit dem medizinischen Monitor zugelassen. Wenn die Behandlung mit Ivosidenib / Placebo nicht innerhalb von 28 Tagen wieder aufgenommen werden konnte, sollte die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen werden, wenn zuvor die Behandlung mit Azacitidin abgebrochen wurde. Dosisunterbrechung von einer oder beiden Therapiekomponenten war erlaubt. b. 50 % der Azacitidin-Dosis bei einer Zelldichte von 15–50 % im Knochenmark und 33 % der Azacitidin-Dosis bei einer Zelldichte von < 15 % im Knochenmark, sofern innerhalb von 21 Tagen keine Erholung eintritt. c. vorausgesetzt, die Patientin oder der Patient befindet sich in CR oder CRi (einschließlich CRp) d. für Patientinnen und Patienten mit weißen Blutkörperchen > 30 000/μL e. Die Patientinnen und Patienten wurden während der Aufdosierungsphase von Tag 1 bis Tag 4 hospitalisiert. f. An den Tagen der Applikation von Azacitidin sollten Venetoclax oder Placebo vorher verabreicht werden. g. Die Behandlung mit Azacitidin wurde ebenfalls unterbrochen. h. sofern die Dauer der Venetoclax- / Placebo-Medikation reduziert wurde i. auch während der Studienbehandlung zu Zyklus 1 erlaubt j. Reduktion der Venetoclax-Dosis um mindestens das 2-fache bei moderaten CYP3A oder P-gp Inhibitoren und um mindestens das 8-fache bei gleichzeitiger Medikation mit starken CYP3A Inhibitoren k. während der Ausdosierungsphase nicht erlaubt AML: akute myeloische Leukämie; ANC: absolute Neutrophilenzahl; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes; CRp: komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CYP3A: Cytochrom P450; IDH: Isocitrat-Dehydrogenase; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; MDS: myelodysplastisches Syndrom; P-gp: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; ZNS: zentrales Nervensystem	

Studie AGILE

Die Studie AGILE ist eine randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie zum Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin mit Placebo + Azacitidin.

In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML mit IDH1-R132-Mutation eingeschlossen, für die eine intensive Induktionstherapie nicht geeignet war. Gemäß Einschlusskriterien der Studie war eine intensive Induktionstherapie 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):

- ≥ 75 Jahre alt
- ECOG-PS = 2
- schwere Herzerkrankung (z. B. behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 50 % oder chronisch stabile Angina pectoris)
- schwere Lungenerkrankung (z. B. Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 % oder forciertes Ausatemungsvolumen in 1 Sekunde ≤ 65 %)

- Kreatinin-Clearance < 45 ml/Minute
- Bilirubin > 1,5-fache obere Grenze der Normalbereichs (ULN)
- 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.

Insgesamt wurden in die Studie AGILE 146 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 1:1 entweder einer Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin (N = 72) oder Placebo + Azacitidin (N = 74) zufällig zugeteilt wurden. Die Stratifizierung erfolgte nach den Merkmalen AML-Typ (de novo; sekundär) und geografischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Nach dem 1. Datenschnitt der Studie wurde in beide Studienarme noch jeweils 1 Patientin oder 1 Patient aufgenommen.

Die Gabe von Ivosidenib erfolgte gemäß Fachinformation [9]. Azacitidin wurde weitestgehend gemäß Fachinformation verabreicht [9,10]: 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. Insgesamt umfassen beide Schemata jedoch die gleiche Gesamtdosis an Azacitidin pro Zyklus. 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.

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 VIALE-A

Die Studie VIALE-A wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Venetoclax im Anwendungsgebiet AML im Jahre 2021 bewertet und herangezogen [5]:

Die Studie VIALE-A ist eine randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie zum Vergleich von Venetoclax + Azacitidin mit Placebo + Azacitidin.

In die Studie wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit AML (gemäß den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation [WHO] [8]) eingeschlossen, für die

eine Standardinduktionstherapie mit Cytarabin und einem Anthrazyklin nicht geeignet war. Die Nichteignung für eine Standardinduktionstherapie wurde in der Studie wie folgt definiert:

- Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre oder
- Patientinnen und Patienten ≥ 18 bis 74 Jahre, die ≥ 1 der folgenden Kriterien erfüllten:
 - ECOG-PS von 2 bis 3,
 - kardiologische Anamnese einer behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz oder Ejektionsfraktion ≤ 50 % oder chronische stabile Angina Pectoris,
 - Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 % oder Einsekundenkapazität ≤ 65 %,
 - Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 45 ml/min,
 - moderate Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $\leq 3 \times$ ULN) oder
 - andere Komorbiditäten, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers eine intensive Chemotherapie ausschlossen.

Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre durften einen ECOG-PS von 0 bis 2, Patientinnen und Patienten ≥ 18 bis 74 Jahre einen ECOG-PS von 0 bis 3 aufweisen. Darüber hinaus wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen zytogenetischen Risiko (gemäß National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Klassifikation) eingeschlossen.

Insgesamt wurden in der Studie VIALE-A 433 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 2:1 entweder einer Behandlung mit Venetoclax + Azacitidin (N = 287) oder Placebo + Azacitidin (N = 146) zufällig zugeteilt wurden. Die Stratifizierung erfolgte gemäß Originalprotokoll nach den Merkmalen Alter (≥ 18 bis < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre) und Region (Europäische Union [EU]; Japan, USA; Rest der Welt). Nach Amendment 1 des Studienprotokolls (21.12.2016) erfolgte die Randomisierung zusätzlich stratifiziert nach dem Merkmal zytogenetisches Risiko (intermediär; ungünstig) und China wurde als neue Kategorie in das Merkmal Region eingefügt. Vor Amendment 1 wurde in jedem Behandlungsarm nur 1 Patientin bzw. 1 Patient randomisiert.

Gemäß Fachinformation ist Azacitidin zur Behandlung der AML in Monotherapie zugelassen [11]. Die Kombinationstherapie von Venetoclax + Azacitidin ist in der Fachinformation zu Venetoclax beschrieben [12]. Die Behandlung mit Venetoclax und Azacitidin erfolgte in der Studie VIALE-A nach dem in Tabelle 2 beschriebenen Schema in Zyklen von 28 Tagen und entsprach den Angaben der Fachinformationen [11,12]. Unterbrechungen der Venetoclax-Therapie erfolgten in der Studie VIALE-A ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation [12]. Azacitidin-Dosisreduktionen aufgrund hämatologischer

Nebenwirkungen waren in Abhängigkeit von der Zelldichte im Knochenmark und der Dauer der Erholung erlaubt, jedoch weicht die Definition der hämatologischen Erholung von der Fachinformation zu Azacitidin ab [11]. Insgesamt waren in der Studie VIALE-A nur wenige Patientinnen und Patienten (8,4 % der Gesamtpopulation, Angabe zum 2. Datenschnitt) von Azacitidin-Dosisreduktionen betroffen.

Die Studienbehandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression gemäß der European LeukemiaNET (ELN) Kriterien [7], bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zur Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes bzw. der Patientin oder des Patienten. Zusätzlich konnte die Behandlung mit der Studienmedikation nach einer Krankheitsprogression oder einem Rezidiv fortgesetzt werden, sofern dies im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes im besten Interesse der Patientin oder des Patienten war. Gemäß Fachinformation ist die Fortsetzung der Behandlung mit Venetoclax nach einer Krankheitsprogression nicht vorgesehen. Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten davon betroffen waren, liegen nicht vor.

Ko-primäre Endpunkte der Studie VIALE-A waren das Gesamtüberleben und die zusammengesetzte komplette Remission (komplette Remission [CR] + komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes [CRi]). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Zur Studie VIALE-A liegen zum einen Auswertungen zur Gesamtpopulation vor (N = 287 [Venetoclax + Azacitidin] vs. N = 146 [Placebo + Azacitidin]; DiNardo 2020 und Pratz 2024), als auch zu einer Teilpopulation, für die die Kriterien zur Nichteignung für eine intensive Standardinduktionstherapie im Rahmen der Nutzenbewertung im Verfahren A21-82 zu Venetoclax enger gefasst wurden, und welche als Basis der damaligen Bewertung berücksichtigt wurde (N = 210 vs. N = 103; Dossier und Dossierbewertung zu Venetoclax im Anwendungsgebiet AML [5,13]). Diese engeren Kriterien zur Bildung der Population (im Folgenden als G-BA-Population bezeichnet) sind folgende:

- Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre und mit mindestens einer weiteren Vorerkrankung
- Patientinnen und Patienten ≥ 18 bis < 75 Jahre und mit einem ECOG-PS = 3
- Patientinnen und Patienten ≥ 18 bis < 75 Jahre, mit einem ECOG-PS = 2 und ≥ 1 der folgenden Komorbiditäten:
 - kardiologische Anamnese einer behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz, Ejektionsfraktion ≤ 50 % oder Angina Pectoris
 - Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 % oder Einsekundenkapazität ≤ 65 %

- Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 45 ml/min
- moderate Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $\leq 3 \times$ ULN)

Diese engeren Kriterien stellen eine bessere Annäherung der Studienpopulation der VIALE-A zur Studienpopulation der AGILE bezogen auf die Einschlusskriterien dar (alle Patientinnen und Patienten der G-BA-Population der VIALE-A und der AGILE wiesen bei einem ECOG-PS = 2 mindestens 1 weitere Komorbidität auf).

Prüfung der Ähnlichkeit

Für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nach Bucher ist die Annahme der Ähnlichkeit zentral. Diese besagt, dass die untersuchten Studien bzw. Patientenpopulationen in zentralen Merkmalen, z. B. in Bezug auf krankheitsspezifische Patientencharakteristika als potenzielle Effektmodifikatoren, vergleichbar sein müssen. Nachfolgend werden zentrale Aspekte diskutiert, die die Ähnlichkeit der Studien zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs betreffen.

Studiendesign

Beide vom pU eingeschlossene Studien sind randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studien. Auch der Zeitraum der Studiendurchführung ist vergleichbar: Die Studie AGILE begann März 2018 und die Studie VIALE-A im Februar 2017. Beide Studien sind noch laufend.

Patientencharakteristika

Die indirekten Vergleiche des pU basieren auf verschiedenen Populationen aufseiten der VIALE-A-Studie: Gesamtpopulation und G-BA-Population (beides jeweils molekulargenetisch nicht selektierte Patientengruppen) sowie IDH1-Teilpopulation. Alle Patientinnen und Patienten der AGILE weisen gemäß Einschlusskriterien eine IDH1-Mutation auf. Es ist anzunehmen, dass die Teilpopulation mit nachgewiesener IDH1-Mutation der VIALE-A die größte Ähnlichkeit zur Studienpopulation der AGILE aufweist. Diese Annahme ist jedoch nicht prüfbar, da keine Angaben zu den Patientencharakteristika dieser Teilpopulation öffentlich verfügbar sind. Für die IDH1-Teilpopulation liegen aber beispielsweise aus DiNardo 2020 Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Dabei fällt auf, dass das beobachtete mediane Gesamtüberleben im Azacitidin-Arm mit 2,2 Monaten deutlich kürzer ausfällt als im Azacitidin-Arm der Studie AGILE (7,9 Monate). Warum sich die medianen Zeiten im Gesamtüberleben in Bezug auf den Brückenkompator unterscheiden, ist unklar. Allerdings lässt sich bereits auf Basis dieser Ergebnisse nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen den Studien für die Population der Patientinnen und Patienten mit IDH1-Mutation besteht.

Der pU beschreibt diese Unterschiede ebenfalls in seiner Stellungnahme und legt u. a. aus diesem Grund, wie beschrieben, einen adjustierten indirekten Vergleich unter Einbezug der Gesamtpopulation bzw. der G-BA-Population der Studie VIALE-A vor. Dies bedeutet aber, dass

sich die Patientencharakteristika beider Populationen bereits für das Merkmal IDH1-Status deutlich unterscheiden, da in der Studie AGILE alle Patientinnen und Patienten diese Mutation aufweisen, während dies in der Studie VIALE-A nur für weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten der Fall ist. Der pU legt keine Informationen dazu vor, ob sich auf Basis der Effekte von Venetoclax + Azacitidin in der Gesamtpopulation der Studie VIALE-A Aussagen zur IDH1-Teilpopulation dieser Studie treffen lassen oder ob es sich bei dem Merkmal IDH1-Mutation um einen potenziellen Effektmodifikator handelt. Vielmehr zeigen sich in den Publikationen von DiNardo 2020 und Pratz 2024 zur Studie VIALE-A für den Endpunkt Gesamtüberleben unterschiedliche Effekte in den Subgruppen von verschiedenen molekularen Markern (Hazard Ratio [HR]: 0,28 bis 0,76). Zu den berücksichtigten molekularen Markern zählt auch die IDH1-Mutation, die mit einem Effektschätzer (HR) von 0,28 deutlich von dem der Gesamtpopulation abweicht (0,57). Somit kann insgesamt nicht ausgeschlossen werden, dass die IDH1-Mutation einen Effektmodifikator unter einer Therapie mit Venetoclax + Azacitidin darstellt, was bei dem Verfahren nach Bucher zu verzerrten Schätzungen führt. Dieser Unterschied zwischen den Populationen begründet bereits alleine, dass keine hinreichende Ähnlichkeit besteht. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass weitere Merkmale potenzielle Effektmodifikatoren darstellen. Die nachfolgende Tabelle 3 stellt die Charakteristika der Studien AGILE und VIALE-A für die verschiedenen Populationen gegenüber.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin		Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
				VIALE-A (Gesamtpopulation)		VIALE-A (G-BA-Population)		VIALE-A (IDH1-Teilpopulation)	
		AGILE							
		Ivosidenib+ Azacitidin N = 72 ^a	Placebo + Azacitidin N = 74 ^a	Venetoclax + Azacitidin N = 286 ^b	Placebo + Azacitidin N = 145 ^b	Venetoclax + Azacitidin N = 210 ^c	Placebo + Azacitidin N = 103 ^c	Venetoclax + Azacitidin N = 23 ^d	Placebo + Azacitidin N = 11 ^d
Alter [Jahre], MW (SD)		75 (6)	75 (7)	k. A.	k. A.	78 (5)	78 (4)	k. A.	k. A.
Alter [Jahre], Median [Q1; Q3]		76 [71; 80]	76 [70; 80]	76 [49; 91] ^e	76 [60; 90] ^e	78 [k. A.]	77 [k. A.]	k. A.	k. A.
Altersgruppen, n (%)									
< 75		33 (46)	31 (42)	112 (39) ^f	58 (40) ^f	36 (17) ^f	16 (16) ^f	k. A.	k. A.
≥ 75		39 (54)	43 (58)	174 (61)	87 (60)	174 (83)	87 (85)	k. A.	k. A.
Geschlecht [w / m], %		42 / 58	49 / 51	40 / 60	40 / 60	41 / 60	38 / 62	k. A.	k. A.
Region, n (%)									
AGILE									
USA / Kanada									
Westeuropa / Israel / Australien									
Japan									
–									
Rest der Welt (einschl. China)									
VIALE-A	USA	2 (3)	3 (4)	50 (17) ^f	24 (17) ^f	32 (15)	16 (16)	k. A.	k. A.
	EU	46 (64)	47 (64)	116 (41) ^f	59 (41) ^f	84 (40)	43 (42)	k. A.	k. A.
	Japan	3 (4)	3 (4)	24 (8) ^f	13 (9) ^f	20 (10)	12 (12)	k. A.	k. A.
	China	–	–	24 (8) ^f	13 (9) ^f	14 (7)	5 (5)	k. A.	k. A.
	Rest der Welt (einschl. Australien, Israel und Kanada)	21 (29)	21 (28)	72 (25) ^f	36 (25) ^f	60 (29)	27 (26)	k. A.	k. A.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin		Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
	AGILE		VIALE-A (Gesamtpopulation)		VIALE-A (G-BA-Population)		VIALE-A (IDH1-Teilpopulation)	
	Ivosidenib+ Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Venetoclax + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Venetoclax + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Venetoclax + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	N = 72 ^a	N = 74 ^a	N = 286 ^b	N = 145 ^b	N = 210 ^c	N = 103 ^c	N = 23 ^d	N = 11 ^d
ECOG-PS, n (%)								
0	14 (19,4)	10 (13,5)			33 (16)	19 (18)	k. A.	k. A.
1	32 (44,4)	40 (54,1)	157 (55) ^g	81 (56) ^g	96 (46)	46 (45)	k. A.	k. A.
2	26 (36,1)	24 (32,4)			65 (31)	33 (32)	k. A.	k. A.
3	0 (0)	0 (0)	129 (45) ^g	64 (44) ^g	16 (8)	5 (5)	k. A.	k. A.
IDH1-Mutationstyp, n (%)	70 (97,2)	73 (98,7)	23 (9,4)	11 (8,7)	15 (8,2)	8 (8,4)	23 (100)	11 (100)
zytogenetisches Risiko nach EDC, n (%)								
intermediär	48 (67)	44 (59)	182 (64)	89 (61)	138 (66)	66 (64)	k. A.	k. A.
ungünstig	16 (22)	20 (27)	104 (36)	56 (39)	72 (34)	37 (36)	k. A.	k. A.
andere	6 (8) ^h	8 (11) ^h	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
fehlend	2 (3)	2 (3)	0 (0)	1 (< 1) ^f	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
AML-Typ, n (%)								
de novo	54 (75)	53 (72)	214 (75)	110 (76)	156 (74)	77 (75)	k. A.	k. A.
sekundär	18 (25)	21 (28)	72 (25)	35 (24)	54 (26)	26 (25)	k. A.	k. A.
Blastenanteil im Knochenmark, n (%)								
≤ 50 %	30 (42) ⁱ	40 (54) ⁱ	146 (51) ⁱ	74 (51) ⁱ	102 (49) ⁱ	52 (50) ⁱ	k. A.	k. A.
> 50 %	40 (56) ⁱ	34 (46) ⁱ	140 (49)	71 (49)	108 (51)	51 (50)	k. A.	k. A.
fehlend	2 (3) ⁱ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin		Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
	AGILE		VIALE-A (Gesamtpopulation)		VIALE-A (G-BA-Population)		VIALE-A (IDH1-Teilpopulation)	
	Ivosidenib+ Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Venetoclax + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Venetoclax + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Venetoclax + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	N = 72 ^a	N = 74 ^a	N = 286 ^b	N = 145 ^b	N = 210 ^c	N = 103 ^c	N = 23 ^d	N = 11 ^d
a. Anzahl Patientinnen und Patienten zum Datenschnitt 18.03.2021; nach diesem Datenschnitt wurde noch jeweils 1 Person in die Behandlungsarme aufgenommen. b. Patientinnen und Patienten, die unter den Einschlusskriterien vom Amendment 1 (zum 21.12.2016) eingeschlossen wurden. c. Anzahl Patientinnen und Patienten, die vom pU in den Wirksamkeitsanalysen berücksichtigt wurden (Teilpopulation, für die entsprechend den Kriterien des G-BA eine intensive Chemotherapie nicht geeignet ist). Die Zahlen beziehen sich auf den 3. Datenschnitt (04.07.2020). d. Für die Patientinnen und Patienten der G-BA-Population mit IDH1-Mutation (15 vs. 8) liegen ebenfalls keine Angaben vor. e. [Max; Min] f. eigene Berechnung g. Angaben liegen nur für ECOG 0–1 bzw. 2–3 vor. h. eigene Berechnung aus den Kategorien „günstig“ und „andere“ i. eigene Berechnung, Aufteilung < 50 vs. ≥ 50 AML: akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EDC: elektronische Datenerfassung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. ausgewerteter) Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich								

Die Studienpopulationen ähneln sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung, des AML-Typs und des Anteils an Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn. Allerdings zeigen sich Unterschiede im Alter, ECOG-PS und im zytogenetischen Risikoprofil. Das mediane Alter scheint mit 76 bis 78 Jahren zwischen den Studienpopulationen zwar vergleichbar, jedoch zeigen sich unterschiedliche Altersverteilungen innerhalb der Populationen der jeweiligen Studien. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≥ 75 Jahre ist beispielsweise in der VIALE-A (G-BA-Population) mit $> 80\%$ deutlich größer als in der AGILE mit 56% . In Bezug auf den Gesundheitszustand anhand des ECOG-PS zeigen sich zunächst ähnliche Verteilungsmuster in den Kategorien 0 bis 1 bzw. 2 bis 3 zwischen der Studienpopulation der AGILE und der G-BA-Population der VIALE-A. Legt man die Gesamtpopulation der VIALE-A hingegen zugrunde, ergibt sich ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten (45%) mit einem ECOG-PS 2 bis 3 als in der AGILE (34%). Auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil ist in der Gesamtpopulation der VIALE-A höher als in der AGILE (37% vs. 25%). Die beschriebenen Unterschiede in den Patientencharakteristika weisen darauf hin, dass die Populationen der VIALE-A und der AGILE unähnlich und somit nicht vergleichbar sind. Dabei lässt sich auch nicht erkennen, dass eine Angleichung der Einschlusskriterien durch Einbezug der G-BA-Population zu einer Verbesserung der Ähnlichkeit bei den Patientencharakteristika führt.

Insgesamt ist die Ähnlichkeit der Studienpopulationen der AGILE und VIALE-A nicht gegeben, sodass die Durchführung eines indirekten Vergleichs auf Basis dieser Studien nicht adäquat ist. Dies betrifft sowohl die Gesamtpopulation als auch die G-BA-Population. Die Ähnlichkeit der Populationen der Studie AGILE und der IDH1-Teilpopulation der Studie VIALE-A ist aufgrund fehlender Angaben nicht prüfbar. Allerdings lässt sich bereits auf Basis der Unterschiede beim medianen Gesamtüberleben in den Brückendarmen ableiten, dass keine hinreichende Ähnlichkeit besteht.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Für die vorliegenden indirekten Vergleiche dient die Behandlung mit Placebo + Azacitidin als Brückenkomparator. Sowohl in der Studie AGILE als auch in der Studie VIALE-A wurde Azacitidin weitgehend gemäß Fachinformation angewendet. In der Studie AGILE war jedoch zusätzlich ein alternatives Therapieschema erlaubt (siehe Beschreibung der Studie AGILE). Da unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten gemäß diesem alternativen Therapieschema behandelt wurden, ist die Ähnlichkeit des Brückenkomparators nicht abschließend prüfbar.

Ähnlichkeit Endpunktoptimalisierungen

Da der pU keine Prüfung der Operationalisierungen der von ihm für die indirekten Vergleiche berücksichtigten Endpunkte vorgenommen hat, und zusätzlich keine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen gegeben ist, wird die Ähnlichkeit der Endpunktoptimalisierungen nicht weiter geprüft.

Zusammenfassung der Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit. Diese ist auf Basis der Patientencharakteristika nicht prüfbar (für IDH1-Teilpopulation der VIALE-A) bzw. nicht gegeben (für Gesamtpopulation aus AGILE vs. Gesamtpopulation bzw. G-BA-Population aus VIALE-A). Insgesamt wird die zentrale Annahme der Ähnlichkeit der Studien daher für den adjustierten indirekten Vergleich verletzt. Damit sind die vom pU vorgelegten Daten insgesamt nicht geeignet um einen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Venetoclax + Azacitidin nachzuweisen.

Bewertung der Methodik der indirekten Vergleiche nach Bucher und nach Bucher mit IV-Gewichtung

Für die adjustierten indirekten Vergleiche über den Brückenkomparator Placebo + Azacitidin, in die die Ergebnisse der Gesamtpopulation und der G-BA-Population der VIALE-A aus unterschiedlichen Datenschnitten eingehen, verwendet der pU die Methode nach Bucher. Für weitere Vergleiche, in denen nur die IDH1-Teilpopulation der Studie VIALE-A berücksichtigt wird, verwendet der pU eine von ihm als „Bucher mit IV-Gewichtung“ bezeichnete Methodik. Hierbei poolt der pU die Effekte über beide Studien mittels metaanalytischer Verfahren. Durch die Verwendung der inversen Effektschätzung aus der Studie VIALE-A wird aus der Berechnung des Mittelwertes eine Berechnung einer gewichteten Differenz. Gemäß pU erscheine die Anwendung eines präzisionsgewichteten Ansatzes im vorliegenden Kontext besonders sachgerecht, da die IDH1-spezifische Evidenz aus der Studie VIALE-A auf kleinen Subgruppenanalysen beruht und entsprechend mit erheblicher statistischer Unsicherheit behaftet sei.

Das methodische Vorgehen des pU ist in der vorliegenden Situation ungeeignet und aus statistischer Sicht nicht nachvollziehbar. Ein entsprechendes Verfahren wird in der Literatur nicht beschrieben. Die unterschiedliche Präzision der Studien wird bei der Berechnung der Varianz für die Effektschätzung nach Bucher bereits berücksichtigt. Weitere Gründe für eine Gewichtung, wie beispielsweise eine zusätzliche Adjustierung für Confounder bei nicht randomisierten Vergleichen, liegen hier nicht vor. Die Methodik des pU ist zudem in der Stellungnahme nicht vollständig wiedergegeben. Dort wird die Verwendung der inversen Effektschätzung der Studie VIALE-A nicht ausreichend beschrieben. Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, warum der pU unterschiedliche methodische Verfahren für die IDH1-Teilpopulation und für die Gesamtpopulation der VIALE-A verwendet hat.

Kommentierung der vom pU vorgelegten Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen

Unabhängig davon, dass aufgrund nicht ähnlicher Patientenpopulationen die Durchführung von indirekten Vergleichen nicht adäquat ist, sind die vom pU dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen der Studien AGILE und VIALE-A (Gesamtpopulation bzw. G-BA-Population) ergänzend in Tabelle 5 in Anhang B dargestellt. Ergebnisse der Studie

AGILE basieren auf dem Datenschnitt der finalen Analyse zum ereignisfreien Überleben (18.03.2021) sowie auf dem aktuellsten vom pU vorgelegten Datenschnitt vom 30.06.2022, der gemäß seiner Angaben auf Anforderung von Zulassungsbehörden erfolgte. Ergebnisse zur Gesamtpopulation aus der Studie VIALE-A basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 01.12.2021. Für die G-BA-Population liegen die Ergebnisse zum 04.07.2020 vor, die Grundlage für die damalige Dossierbewertung waren (Anforderung des Datenschnitts durch die Food and Drug Administration [FDA]).

Aufgrund der methodischen Mängel bei der Berechnung von indirekten Vergleichen für die interessierende IDH1-Teilpopulation der VIALE-A, werden zu dieser Population keine Ergebnisse des pU ergänzend dargestellt.

Ungeachtet der beschriebenen Probleme bei der Ähnlichkeit ergäbe sich mit der Standardmethodik nach Bucher mittels eigener Berechnung für die IDH1-Teilpopulation der Studie VIALE-A (Datenschnitt vom 01.12.2021, Pratz 2024) im Vergleich mit der Studie AGILE (Datenschnitt vom 30.06.2022) für den Endpunkt Gesamtüberleben ein HR von 1,50 [0,58; 3,89] ($p = 0,404$). Dies steht im Gegensatz zur vom pU berechneten Effektschätzung mittels der Methode „Bucher mit IV-Gewichtung“, welche einen statistisch signifikanten Vorteil der Intervention ergibt (HR 0,66 [0,45;0,97]; $p = 0,036$).

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin aus der Dossierbewertung A26-19 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ivosidenib + Azacitidin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A26-19 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Ivosidenib + Azacitidin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neu diagnostizierter AML ^d 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
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		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivosidenib (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-19>.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 16.07.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/704/>.
6. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24): 4642-4649. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.036>.
7. Dohner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4): 424-447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
9. Servier. Tibsovo 250 mg Filmtabletten [online]. 02.2026 [Zugriff: 25.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Bristol Myers Squibb. VIDAZA 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension [online]. 11.2023 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Celgene Europe. Fachinformation VIDAZA 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension (Stand 02/2021) – Azacitidin [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011565>.
12. Abbvie. Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 06.2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Venetoclax (akute myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-82_venetoclax_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. 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).

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch]((AML OR acute myeloid leukemia)) AND AREA[InterventionSearch]((venetoclax OR ABT-199 OR GDC-0199 OR RG-7601) AND (Azacitidine OR NSC-102816)) AND AREA[Phase](PHASE2 OR PHASE3 OR PHASE4 OR NA)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(venetoclax* OR ABT-199 OR ABT199 OR "ABT 199" OR GDC-0199 OR GDC0199 OR "GDC 0199" OR RG-7601 OR RG7601 OR "RG 7601") AND (azacitidin* OR NSC-102816 OR "NSC 102816" OR NSC102816) AND (AML OR (acute myeloid leukemia*))

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
AML [Contain all of these terms] / venetoclax, ABT-199, ABT199, GDC-0199, GDC0199, RG-7601, RG7601 [Contain any of these terms]
Acute Myeloid Leukemia [Contain all of these terms] / venetoclax, ABT-199, ABT199, GDC-0199, GDC0199, RG-7601, RG7601 [Contain any of these terms]

Anhang B Ergänzend dargestellte Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Ivosidenib + Azacitidin bzw. Venetoclax + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Gruppenunterschied HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Vergleich Studie (Datenschnitt)					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
AGILE (18.03.2021)	72	24,0 [11,3; n. b.] 28 (38,9)	74	7,9 [4,1; 11,3] 46 (62,2)	0,44 [0,27; 0,73]; k. A.
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
VIALE (04.07.2020; G-BA-Population)	210	12,6 [9,9; 17,6] 138 (65,7)	103	9,1 [6,6; 11,9] 90 (87,4)	0,61 [0,46; 0,80]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b :					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin					0,72 [0,41; 1,27]; 0,261
Gesamtüberleben					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
AGILE (30.06.2022)	73	29,3 [13,2; n. b.] 37 (50,7)	75	7,9 [4,1; 11,3] 58 (77,3)	0,42 [0,27; 0,65]; k. A.
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
VIALE (04.07.2020; G-BA-Population)	210	12,6 [9,9; 17,6] 138 (65,7)	103	9,1 [6,6; 11,9] 90 (87,4)	0,61 [0,46; 0,80]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b :					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin					0,69 [0,41; 1,16]; 0,159

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Ivosidenib + Azacitidin bzw. Venetoclax + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Gruppenunterschied
Endpunkt					
Vergleich					
Studie (Datenschnitt)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Gesamtüberleben					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
AGILE (18.03.2021)	72	24,0 [11,3; n. b.] 28 (38,9)	74	7,9 [4,1; 11,3] 46 (62,2)	0,44 [0,27; 0,73]; k. A.
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
VIALE (01.12.2021; Gesamtpopulation)	286	14,7 [12,1; 18,7] 222 (77,6)	145	9,6 [7,4; 12,7] 138 (95,2)	0,58 [0,47; 0,72]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b:					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin					0,76 [0,44; 1,30]; 0,317
Gesamtüberleben					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
AGILE (30.06.2022)	73	29,3 [13,2; n. b.] 37 (50,7)	75	7,9 [4,1; 11,3] 58 (77,3)	0,42 [0,27; 0,65]; k. A.
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
VIALE (01.12.2021; Gesamtpopulation)	286	14,7 [12,1; 18,7] 222 (77,6)	145	9,6 [7,4; 12,7] 138 (95,2)	0,58 [0,47; 0,72]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b:					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin					0,72 [0,44; 1,18]; 0,195
Nebenwirkungen					
SUEs					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
AGILE (18.03.2021)	71	1,6 [0,6; 2,8] 49 (69,0)	73	1,4 [1,1; 1,7] 60 (82,2)	0,74 [0,50; 1,11]; k. A.
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
VIALE (04.07.2020; G-BA-Population)	207	1,3 [0,9; 1,7] 175 (84,5)	102	1,6 [1,0; 2,6] 77 (75,5)	1,12 [0,85; 1,47]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b:					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin					— ^c

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Ivosidenib + Azacitidin bzw. Venetoclax + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Gruppenunterschied
Endpunkt					
Vergleich					
Studie (Datenschnitt)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
SUEs					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
AGILE (30.06.2022)	72	1,6 [0,7; 3,2] 51 (70,8)	74	1,4 [1,0; 1,7] 62 (83,8)	0,72 [0,48; 1,06]; k. A.
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
VIALE (04.07.2020; G-BA-Population)	207	1,3 [0,9; 1,7] 175 (84,5)	102	1,6 [1,0; 2,6] 77 (75,5)	1,12 [0,85; 1,47]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b :					— ^c
Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin					
schwere UEs ^d					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
AGILE (18.03.2021)	71	0,5 [0,3; 0,7] 66 (93,0)	73	0,5 [0,3; 0,8] 69 (94,5)	0,84 [0,58; 1,21]; k. A.
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
VIALE (04.07.2020; G-BA-Population)	207	0,2 [0,1; 0,4] 204 (98,6)	102	0,5 [0,2; 0,6] 97 (95,1)	1,28 [1,00; 1,64]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b :					— ^c
Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin					
schwere UEs ^d					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
AGILE (30.06.2022)	72	0,5 [0,4; 0,7] 66 (91,7)	74	0,5 [0,3; 0,8] 71 (95,9)	0,81 [0,56; 1,17]; k. A.
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
VIALE (04.07.2020; G-BA-Population)	207	0,2 [0,1; 0,4] 204 (98,6)	102	0,5 [0,2; 0,6] 97 (95,1)	1,28 [1,00; 1,64]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b :					— ^c
Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin					

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	Ivosidenib + Azacitidin bzw. Venetoclax + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Gruppenunterschied
Endpunkt					
Vergleich					
Studie (Datenschnitt)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Abbruch wegen UEs					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
AGILE (18.03.2021)	71	20,7 [17,0; n. b.] 23 (32,4)	73	n. e. [10,8; n. b.] 20 (27,4)	0,93 [0,49; 1,76]; k. A.
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
VIALE (04.07.2020; G-BA-Population)	207	n. e. 58 (28,0)	102	n. e. [22,2; n. b.] 23 (22,5)	1,08 [0,66; 1,76]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin					— ^c
Abbruch wegen UEs					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
AGILE (30.06.2022)	72	n. e. [19,2; n. b.] 26 (36,1)	74	n. e. [10,8; n. b.] 21 (28,4)	0,90 [0,48; 1,67]; k. A.
Venetoclax + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin					
VIALE (04.07.2020; G-BA-Population)	207	n. e. 58 (28,0)	102	n. e. [22,2; n. b.] 23 (22,5)	1,08 [0,66; 1,76]; k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b:					
Ivosidenib + Azacitidin vs. Venetoclax + Azacitidin					— ^c
a. AGILE: keine Angaben zum Cox-Proportional-Hazards-Modell; VIALE: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status [de-novo AML; sekundäre AML] und geographische Region [USA und Kanada; Westeuropa; Israel und Australien; Japan; Rest der Welt]“.					
b. indirekter Vergleich nach Bucher [14]					
c. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt, da das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen bereits in der Studie VIALE-A mit hoch bewertet wird. Zur Begründung siehe Dossierbewertung A21-82 [13].					
d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
AML: akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					