

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

06. November 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

Ivosidenib (CCA)

veröffentlicht am 16. Oktober 2023

Vorgangsnummer 2023-07-15-D-955

IQWiG Bericht Nr. 1650

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ivosidenib (Tibsovo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Klinische Bewertung des Zusatznutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Ivosidenib (Tibsovo®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des biliären Karzinoms. Ivosidenib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Cholangiokarzinom (CCA) und Nachweis einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Ivosidenib

Subgruppen	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Keine	-	beträchtlich	-	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Ivosidenib hat einen Orphan-Drug-Status. Therapeutische Option beim fortgeschrittenen Cholangiokarzinom nach systemischer Vortherapie ist die Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema bei Pat., die für eine intensive Therapie geeignet sind. Bei dieser Therapieoption ist allerdings anzumerken, dass die zugrundeliegende Studie alle Pat. mit Cholangiokarzinomen – unabhängig vom molekularpathologischen Status, und hier speziell ohne Berücksichtigung der Behandlungsergebnisse bei Pat. mit IDH1-Mutation – durchgeführt wurde. Zulässig ist auch ein Vergleich gegenüber Best Supportive Care, insbesondere bei Pat., die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ClarIDHy, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Ivosidenib bei Pat. mit fortgeschrittenem/metastasiertem, rezidivierendem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer IDH1-Mutation.
- Ivosidenib führte zur statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,37; Unterschied im Median 1,3 Monate) und zur statistisch nicht signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Nach mathematischer Korrektur mittels des präspezifizierten Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modells für die hohe Switching-Rate von >70% ergab sich im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eine statistische Signifikanz (HR 0,52; Median 5,2 Monate).
- Bei den Analysen zur Lebensqualität führte Ivosidenib gegenüber Placebo zu signifikanten Verbesserungen in den Skalen physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion.
- Der G-BA Bericht berücksichtigt das RPSFT-Modell zur Berechnung des Zusatznutzens nicht, das der „Treatment-Policy-Ansatz“ nicht erfüllt sei. Das ist eine nicht belegte Annahme und keine ausreichende Rechtfertigung für die unvollständige Analyse des Berichts.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Ivosidenib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Aufgrund der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und den Verbesserungen im Patient-Reported-Outcome ist Ivosidenib die Therapie der Wahl bei Pat. mit biliärem Karzinom und Nachweis einer IDH1-R132-Mutation nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie.

2. Einleitung

Die cholangiozellulären Karzinome werden in den deutschen Leitlinien als „maligne biliäre Tumoren“ oder als „biliäre Karzinome“ bezeichnet [1, 2]. Männer sind bei den Karzinomen der Gallengänge etwas häufiger betroffen (1,5-2:1), Frauen erkranken deutlich häufiger an Gallenblasenkarzinomen (4:1). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, d.h. ein höheres Lebensalter ist der Hauptrisikofaktor, um an einem biliären Karzinom zu erkranken.

3. Stand des Wissens

Die Therapie beim inoperablen oder metastasierten, biliären Karzinom ist nicht kurativ. Standard der systemischen Erstlinienbehandlung ist die Immunchemotherapie aus Gemcitabin / Cisplatin plus Durvalumab [3]. Bei Pat., die aufgrund des Allgemeinzustands nicht für eine systemische Chemotherapie geeignet sind, wird Best Supportive Care empfohlen.

Für die Zweitlinientherapie wird entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie eine molekulare Charakterisierung des Tumors empfohlen. Zugelassene Therapieoptionen sind bei FGFR2-Fusion Pemigatinib oder Futibatinib, bei NTRK-Fusion Larotrectinib oder Entrectinib, bei MSI-high oder dMMR Tumoren Pembrolizumab oder bei IDH1-R132-Mutation Ivosidenib. Weitere molekulare Optionen ergeben sich bei HER2 oder BRAF V600E Veränderungen [1]. Wenn keine molekular stratifizierte Therapie möglich ist, wird eine Chemotherapie nach FOLFOX-Schema [1,4] oder eine Irinotecan-haltige Therapie empfohlen [1].

In der Zweitlinientherapie wird eine molekular stratifizierte Therapie bei Pat. mit Nachweis einer BRAF V600 Mutation, mit FGFR2- oder mit NTRK-Alterationen empfohlen. Wenn keine molekular stratifizierte Therapie möglich ist, wird eine Chemotherapie nach FOLFOX-Schema [4] oder eine Fluoropyrimidin-Monotherapie empfohlen.

IDH1-Mutationen werden bei etwa 20% der Pat. mit intrahepatischem Cholangiokarzinom nachgewiesen. Ivosidenib ist ein oraler IDH1-Inhibitor. Er bindet selektiv am allosterischen Zentrum des mutierten IDH1 Enzyms und blockiert die enzymatische Aktivität. Daten randomisierter Studien zu Ivosidenib in der Zweitlinientherapie des CCA sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ivosidenib in der Zweitlinientherapie des Cholangiokarzinoms

Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
ClarIDHy [5, 6]	Zweitlinie, IDH1mut	Placebo	Ivosidenib	187	0 vs 2,4 ⁶	1,4 vs 2,7 0,37 ⁷ p < 0,0001	7,5 vs 10,3 0,82 p = 0,2367
adjustiert für Crossover, Dossier	Zweitlinie, IDH1mut	Placebo	Ivosidenib	187			5,1 vs 10,3 0,52 p = 0,0002

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in % nach RECIST-Kriterien; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Ivosidenib von der EMA im Februar 2023 zugelassen. Die FDA hatte Ivosidenib bereits im August 2021 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Ivosidenib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Entsprechend dem Orphan-Drug-Status von Ivosidenib wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Angemessen ist ein Vergleich gegenüber FOLFOX bei Pat., die für eine intensive Therapie geeignet sind. Sinnvoll ist auch ein Vergleich gegenüber Best Supportive Care.

4. 2. Studien

Grundlage der Zulassung und der Nutzenbewertung ist ClarIDHy, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie bei Pat. mit inoperablem, fortgeschrittenem/metastasiertem Cholangiokarzinom, Nachweis einer IDH1-R132-Mutation und nach Vorbehandlung mit mindestens einem und maximal 2 Regimen unter Einsatz von Gemcitabin oder 5-Fluorouracil.

Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Ivosidenib. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.

Letzter Datenschnitt für den primären Endpunkt war der 31. Januar 2019, Datenbankschluss war der 21. Juni 2021.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit metastasiertem, biliärem Karzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Ivosidenib statistisch nicht signifikant verlängert.

Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass 43 der 61 Pat. im Placebo-Arm bei Progress auf die Behandlung mit Ivosidenib wechselten. Dieser Wechsel war im Therapieprotokoll vorgesehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier das präspezifizierte Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell zur Korrektur für den Effekt des Crossover eingesetzt. Dabei zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,52; Median 5,2 Monate).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich eine signifikante Verlängerung (HR 0,37; Median 1,3 Monate).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in ClarIDHy mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 erhoben. Dabei zeigte sich im EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib-Arm in Zyklus 2 Tag 1 gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung in den Skalen physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion.

Die Rücklaufquoten im Kontrollarm waren zu den Nachfolgezeitpunkten niedrig.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Ivosidenib bei 50,4% der Pat. auf, im Placebo-Arm bei 37,3% [5]. Die Symptome sind im Wesentlichen auf die Grundkrankheit zu beziehen. Die einzigen signifikanten Unterschiede fanden sich bei Hyperkalzämie bzw. Dyspnoe und traten häufiger im Placebo-Arm auf.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei **7,3** vs **8,5**%.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist ausführlich und deskriptiv. Die vom pU durchgeführte Korrektur für Switching mittels des RPSFTM wird aus methodischen Gründen nicht akzeptiert.

Die vom G-BA identifizierte, erhöhte Rate von Adverse Events bei Hyperkalzämie und Dyspnoe trat im Placebo- und nicht im Ivosidenib-Arm auf.

Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Ivosidenib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].

ESMO-MCBS v1.1 Ivosidenib	3
---------------------------	---

6. Kombinationstherapie

Es werden keine für eine Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln benannt.

7. Diskussion

Das metastasierte Cholangiokarzinom gehört zu den aggressivsten soliden Tumoren und ist insbesondere nach Versagen einer Standardchemotherapie mit einer sehr kurzen Überlebenszeit belastet. Ivosidenib reiht sich in die erfreulicherweise rasch wachsende Zahl von Arzneimitteln für diese Erkrankung ein. In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie ClarIDHy führte Ivosidenib zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Diese war statistisch nicht signifikant. Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit war wesentlich durch eine Crossover-/Switching-Rate von >70% beeinflusst. Crossover/Switching war im Protokoll präspezifiziert.

Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind diese Punkte zu diskutieren:

Switching

Wir halten Switching in dieser Indikation für gerechtfertigt, sogar für geboten. Während der Laufzeit dieser klinischen Studie hatte die FDA Ivosidenib bereits für die Zweitlinientherapie des CCA zugelassen. Es ist Pat. nicht vermittelbar und auch nicht zumutbar, sich in einer randomisierten Studie gegen

ein bereits zugelassenes und als wirksam eingestuftes Arzneimittel randomisieren zu lassen und damit quasi den grundsätzlichen Verzicht auf diese Therapieoption zu unterschreiben.

Zu diskutieren ist die Methodik. Bei Entblindung einer Studie und Switching in den Verum-Arm wird aus einer randomisierten klinischen Studie ein Hybrid aus einer randomisierten und einer Beobachtungsstudie. Bei hohen Switching-Zahlen ändert sich auch der Inhalt der Fragestellung: Es wird nicht oder nicht nur der Wert eines neuen Arzneimittels oder Therapiekonzeptes, sondern sein Einsatz in einer frühen versus einer späten Krankheitsphase getestet.

Zum Umgang mit Daten aus Studien mit Switching bzw. Crossover wurden statistische Verfahren entwickelt, die eine Korrektur der Verzerrungen ermöglichen. Hier zugehören die Rank Preserving Structural Failure Time Models (RPSFTM) und die Methode der Inverse Probability of Censoring Weighted Analysis (IPCW). Auch diese mathematischen Modelle können zu Verzerrungen führen. Sie geben in der Richtung ähnliche, aber nicht identische Ergebnisse, u. a. in Abhängigkeit von der Zahl der Studienpatienten und des Ausmaßes des Crossover [8]. Ein validierter Standard zur statistischen Korrektur für selektives Crossover in unterschiedlichen Studienbedingungen ist bisher nicht etabliert. Empfohlen wird die Anwendung von mehr als einem Test. Signifikante Ergebnisse im Überleben nach mathematischer Korrektur des Crossover geben Hinweise auf einen wahren Unterschied.

Der G-BA sieht den „Treatment-Policy-Ansatz“ hier nicht erfüllt, da davon auszugehen sei, dass Pat. im Placebo-Arm – anders als im Ivosidenib-Arm – nicht frei in der Wahl einer nachfolgenden Krebstherapie waren. Dies ist eine Annahme, die nicht belegt ist.

Nebenwirkungen

Ivosidenib ist gut verträglich. Die große Mehrzahl der in der Publikation und auch im Dossier aufgeführten Adverse Events ist dem Progress der Grundkrankheit zuzuschreiben.

hat ein eigenes Nebenwirkungsprofil. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Schweregrade sind Störungen des Phosphat-Stoffwechsels. Subjektiv belastend sind die hohen Raten von Diarrhoe, Nageltoxizität, Fatigue, Übelkeit, Geschmacksstörungen und Hand-Fuß-Syndrom. Eine ungewöhnliche Nebenwirkung ist die seröse Netzhautablösung.

Ivosidenib ist die Therapie der Wahl bei Pat. mit fortgeschrittenem und rezidiviertem/refraktärem Cholangiokarzinom und Nachweis einer IDH-R132-Mutation.

7. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, August 2023. [032-053OLI_S3 Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf \(awmf.org\)](https://www.awmf.org/leitlinien/detail/LL-032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2023-08.pdf)
2. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaeretumoren/@_@guideline/html/index.html
3. Oh, DY, He AR Qin S et al.: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. NEJM Evid; 1(8) June 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>
4. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al.: Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 22:609-701, 2021. DOI: 1016/S1470-2045(21)00027-9.

5. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al.: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 21:796-807, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1)
6. Zhu AW, Macarulla T, Javle MM et al.: Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With *IDH1* Mutation. *JAMA Oncol* 7:1-10, 2021. DOI: [10.1001/jamaoncol.2021.3836](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. Morden JP, Lambert PC, Latimer N et al.: Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 11:4, 2011. DOI: [10.1186/1471-2288-11-4](https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-4)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Michael Bitzer (Medizinische Universitätsklinik; Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Geriatrie, Universitätsklinikum Tübingen), Prof. Dr. Thorsten Götze (Frankfurter Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest, Frankfurt) und PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.