

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12, • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

6. November 2023

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

Ivosidenib (AML)

veröffentlicht am 16. Oktober 2023

Vorgangsnummer 2023-07-15-D-954

IQWiG Bericht Nr. 1649

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. Ereignisfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Bericht des G-BA
 6. Kombinationstherapie
 7. Ausmaß des Zusatznutzens
 8. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maike de Wit

Mitglied im Vorstand
Dr. med. Carsten-Oliver Schulz

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Ivosidenib (Tibsovo) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML). Ivosidenib ist zugelassen in Kombination mit Azacitidin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit neu diagnostizierter AML und Nachweis einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionstherapie nicht geeignet 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

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	-	erheblich	Hinweis	-	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung von Ivosidenib bei Pat. mit neu diagnostizierter AML und IDH1-R132-Mutation, die nicht eine intensive Chemotherapie geeignet sind, ist AGILE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.
- Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit dem Einsatz von Azacitidin als Monotherapie entsprach zum Zeitpunkt der Studienplanung dem Versorgungsstandard in Deutschland, entspricht diesem aber aktuell nicht mehr. Empfohlen wird jetzt die Kombination von Azacitidin mit Venetoclax.
- Azacitidin + Ivosidenib führte gegenüber Azacitidin zur Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (HR 0,33) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,46). Die projizierte Überlebensrate nach 2 Jahren lag bei etwa 50% und mehr als doppelt so hoch als im Kontrollarm.
- Die Rate des Auftretens schwerer Nebenwirkungen ist in den beiden Studienarmen etwa gleich, niedriger ist die Rate an Infektionen, insbesondere an Pneumonien. Beachtet werden muss das mögliche Auftreten eines Differenzierungssyndroms mit standardisierten, supportiven Maßnahmen.
- Daten zur Lebensqualität sind aufgrund der sehr kurzen Behandlungsdauer im Kontrollarm methodisch schwer auswertbar.

Azacitidin + Ivosidenib ist einer Azacitidin-Monotherapie statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Daten zum direkten Vergleich mit Azacitidin + Venetoclax liegen nicht vor. Im indirekten Vergleich ist die Überlebenszeit von Pat. mit IDH1-R132-Mutation unter Azacitidin + Ivosidenib fast doppelt lang wie unter Azacitidin + Venetoclax.

2. Einleitung

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) ist eine biologisch heterogene Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an. Die Unterteilung der AML erfolgt nach den WHO-/ICC-Klassifikationen anhand zytomorphologischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Charakteristika [1]. Therapieentscheidungen werden nach Krankheitsbiologie, Komorbidität und den Therapiezielen der einzelnen Pat. ausgerichtet. Therapieentscheidungen werden an der Krankheits-

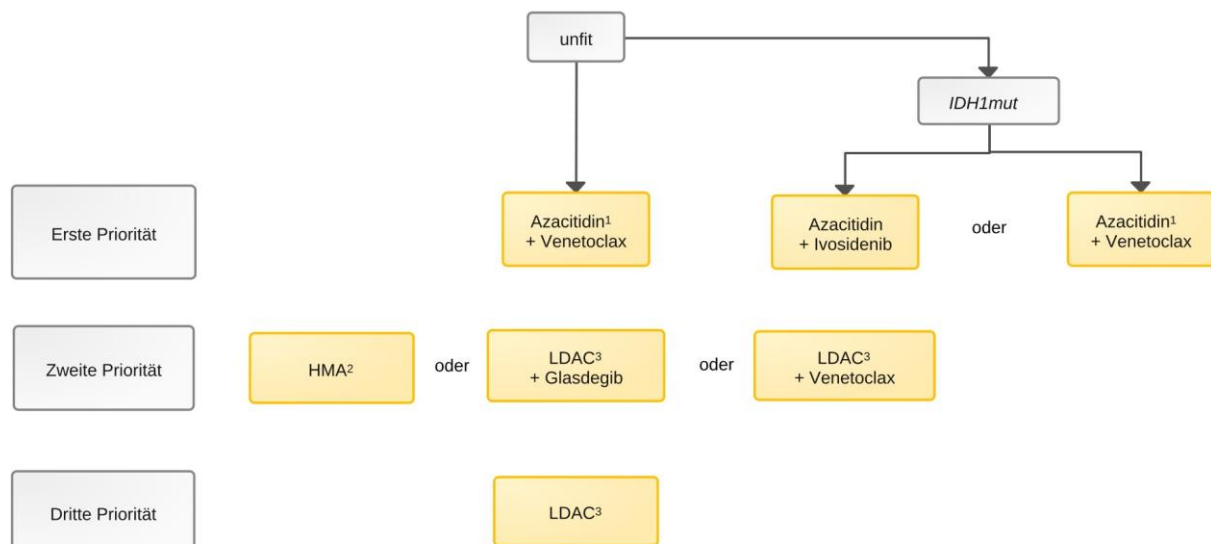
biologie und dem chronologischen sowie biologischen Alter der Pat. und den vorliegenden Begleiterkrankungen ausgerichtet [2, 3]. Der Therapieanspruch ist bei allen intensiv behandelten Pat. kurativ, unabhängig vom Alter.

3. Stand des Wissens

Bei Pat. mit einem biologischen Alter über 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten wie diabetischem Spätsyndrom, Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz (EF <30%), ECOG \geq 3 oder geringen Heilungschancen auf Grund ungünstiger Zytogenetik (unfit, fragil oder frail) besteht das therapeutische Ziel in einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität [4]. Neben Best Supportive Care soll diesen Pat. neben einer rein symptomatischen Gabe von Hydroxyurea zur Senkung der Leukozytenzahl eine zytoreduktive ambulante Chemotherapie angeboten werden. Die therapeutischen Optionen unfitter Pat. und ihrer Priorisierung sind in Abbildung zusammengestellt.

Abbildung 31: Therapieoptionen für die Primärtherapie unfitter Pat. [2]

Therapie-Optionen für die Primärtherapie unfitter Pat.



Legende:

— nicht kurative intendierte Therapie;

¹ bei Kontraindikationen gegen Azacitidin kann Decitabin eingesetzt werden

² HMA – hypomethylierende Substanzen

³ LDAC – niedrig dosiertes Ara-C;

Die Kombination von 5-Azacitidin mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax führte in der randomisierten, Placebo-kontrollierten VIALE-A-Studie zu einer deutlichen Zunahme der Remissionsraten (CR/CRi) von 28,3% auf 66,4%. Venetoclax verlängerte das Gesamtüberleben in Kombination mit Azacitidin signifikant von 9,6 auf 14,7 Monate. Dieser positive Effekt konnte auch in genetischen Subgruppen nachgewiesen werden [5].

Auf Grund der Datenlage wird diese Kombination als Behandlungsstandard erster Priorität in der Erstlinientherapie nicht intensiv therapierbarer Pat. empfohlen. Für Azacitidin ist die Evidenz robuster, es kann aber von einer ähnlichen Wirksamkeit für Decitabin als Kombinationspartner ausgegangen werden [6].

Sollte eine Venetoclax-Kombination nicht möglich sein, kann alternativ eine hypomethylierende Substanz (HMA), d.h. 5-Azacitidin oder Decitabin allein, eingesetzt werden. HMA können die gegenüber dem historischen Standard von niedrigdosiertem Cytarabin höhere Ansprechraten und eine Überlebensverlängerung bewirken [7].

Bei Kontraindikationen gegen HMA oder bei progredienter Erkrankung kann alternativ niedrigdosiertes Cytarabin (LDAC) eingesetzt werden. LDAC hat in dieser Situation eine höhere Wirksamkeit als Hydroxyurea [8].

Bei 10-20% der AML-Pat. findet sich bei Erstdiagnose eine Mutation im IDH1- oder IDH2-Gen, dazu gehört auch die IDH1-R132-Mutation. Bisher gab es keinen eigenen Therapiestandard für Pat. mit dieser genetischen Aberration.

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 sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ivosidenib bei der Akuten Myeloischen Leukämie

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	EFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Montesinos, 2022 [9], Dossier	IDH1-R132 Mutation	Azacitidin + Placebo	Azacitidin + Ivosidenib	146	18,9 vs 62,5 ⁶	0,03 vs 0,03 0,33 ⁷ p = 0,0023	7,9 vs 24,0 0,46 p = 0,0009
Döhner et al., 2023 [10]							7,9 vs 29,3 0,42 p < 0,0009

¹ N – Anzahl Pat.; ² RR – Rate von CR (komplette Remission) und CRh (hämatologische komplette Remission in %); ³ EFÜ – ereignisfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Ivosidenib war von der FDA bereits 2018 für die rezidierte/refraktäre AML zugelassen worden. Die Zulassung der EMA für die neudiagnostizierte AML erfolgte im Mai 2023.

4. Dossier und Bewertung von Ivosidenib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Im klinischen Alltag ist folgender Vergleich sinnvoll:

- Azacitidin + Venetoclax
- Azacitidin bei Pat., die für die Therapie mit Venetoclax nicht geeignet sind
- Niedrig dosiertes Ara-C (LDAC) bei Pat., die für die Therapie mit einer hypomethylierenden Substanz (HMA) nicht geeignet sind.

Standardempfehlung vor der Zulassung von Ivosidenib war die Kombination von Azacitidin + Venetoclax.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist AGILE, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Rekrutierung startete im März 2018. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Erster Datenschnitt für das Dossier war der 18. März 2021. Daraufhin war die Rekrutierung am 30. Juli 2021 frühzeitig auf der Basis der Empfehlungen des IDMC gestoppt und die Entblindung veranlasst worden. Im Dossier sind auch Daten des dritten Datenschnitts dargestellt. Dieser Datenschnitt erfolgte auf Anforderung einer Zulassungsbehörde.

Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9] und mit aktuellen Daten als Vortrag präsentiert [10].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

Die Gesamtüberlebenszeit und das ereignisfreie Überleben (EFÜ) sind sinnvolle primäre Endpunkte bei Pat. mit akuter myeloischer Leukämie. Die Hinzunahme von Ivosidenib zu Azacitidin führte zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 16,1 Monate mit einer Hazard Ratio von 0,46. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag im Ivosidenib-Arm bei etwa 50%, verglichen mit etwa 20% im Kontrollarm.

Eine detaillierte Auflistung der Postprogressionstherapie haben wir im Dossier nicht gefunden. Aus der Primärpublikation ist zu entnehmen, dass 19,4% der Pat. im Ivosidenib- und 21,6% der Pat. im Placebo-Arm bei Progress eine weitere antileukämische Therapie erhielten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben (EFÜ) war primärer Studienendpunkt von AGILE. Dieser Endpunkt bezieht nicht nur das Rezidiv, sondern auch das primäre Therapieversagen (das fehlende Erreichen einer hämatologischen kompletten Remission nach Standard-Chemotherapie) und den Tod z. B. aufgrund von Komplikationen mit in die Berechnung ein. Die Hinzunahme von Ivosidenib zu Azacitidin führte zu einer signifikanten Verlängerung der ereignisfreien Überlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,33. Auch das ereignisfreie Überleben von Pat. mit einer kompletten Remission (CR) war im Ivosidenib-Arm signifikant verlängert.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen liegt im Ivosidenib-Arm mit 62,5% um mehr als das Dreifache oberhalb des Kontrollarms mit 18,9%.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported outcome (PRO)

Daten zur Lebensqualität und zum PRO wurden mittels der validierten Fragebögen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Aufwand zur Erhebung von PRO ist hoch. Die Rücklaufquote im Kontrollarm lag nur bis Zyklus Tag 15 hoch. Damit ist ein valider Vergleich zwischen den beiden Studienarmen methodisch schwierig. In den ausgewerteten Fragebögen zeigten sich weder für die Gesamtpopulation noch für die adaptierte AML-Subpopulation statistisch signifikante, klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Eine vergleichende Übersicht der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse findet sich in der Primärpublikation [9], siehe Abbildung 2.

Abbildung 2: Unerwünschte Ereignisse [9]

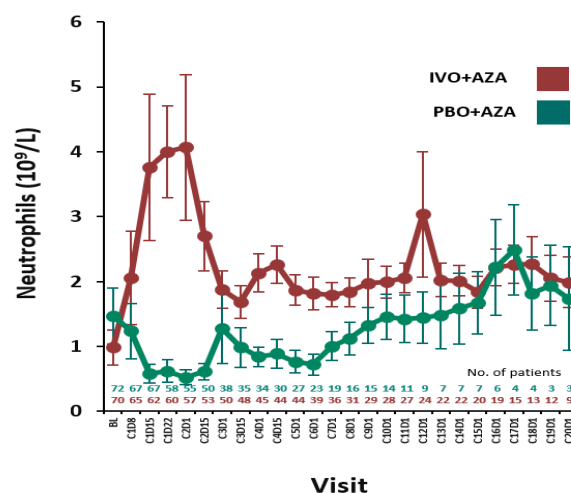
Table 3. Adverse Events (Safety Population).^a

Event	Ivosidenib + Azacitidine (N=71)		Placebo + Azacitidine (N=73)	
	Any Grade	Grade 3 or Higher	Any Grade	Grade 3 or Higher
	number (percent)			
Any adverse event	70 (99)	66 (93)	73 (100)	69 (95)
Hematologic adverse events	55 (77)	50 (70)	48 (66)	47 (64)
Anemia	22 (31)	18 (25)	21 (29)	19 (26)
Febrile neutropenia	20 (28)	20 (28)	25 (34)	25 (34)
Neutropenia	20 (28)	19 (27)	12 (16)	12 (16)
Thrombocytopenia	20 (28)	17 (24)	15 (21)	15 (21)
Leukocytosis	8 (11)	0	1 (1)	0
Nonhematologic adverse events				
Nausea	30 (42)	2 (3)	28 (38)	3 (4)
Vomiting	29 (41)	0	19 (26)	1 (1)
Diarrhea	25 (35)	1 (1)	26 (36)	5 (7)
Pyrexia	24 (34)	1 (1)	29 (40)	2 (3)
Constipation	19 (27)	0	38 (52)	1 (1)
Pneumonia	17 (24)	16 (23)	23 (32)	21 (29)
QT interval prolonged on ECG	14 (20)	7 (10)	5 (7)	2 (3)
Insomnia	13 (18)	1 (1)	9 (12)	0
Asthenia	11 (15)	0	24 (33)	5 (7)
Hypokalemia	11 (15)	2 (3)	21 (29)	6 (8)
Decreased appetite	11 (15)	1 (1)	19 (26)	6 (8)
Dyspnea	11 (15)	1 (1)	9 (12)	3 (4)
Differentiation syndrome	10 (14)	3 (4)	6 (8)	3 (4)
Pain in arm or leg	10 (14)	1 (1)	3 (4)	1 (1)
Fatigue	9 (13)	2 (3)	10 (14)	2 (3)
Hematoma	9 (13)	0	1 (1)	0
Edema, peripheral	8 (11)	0	16 (22)	1 (1)
Platelet count decreased	8 (11)	6 (8)	6 (8)	6 (8)
Arthralgia	8 (11)	0	3 (4)	0
Headache	8 (11)	0	2 (3)	0
Bleeding	29 (41)	4 (6)	21 (29)	5 (7)
Infections	20 (28)	15 (21)	36 (49)	22 (30)

^a The safety population included all the patients who received at least one dose of a trial agent. Events listed are those of any grade that occurred in at least 10% of the patients in the ivosidenib-and-azacitidine group. ECG denotes electrocardiography.

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 war in beiden Armen hoch (95 vs 93%). Im Ivosidenib-Arm traten am häufigsten Infektionen (28%), febrile Neutropenie (28%), Anämie (25%), und Thrombozytopenie (24%) auf. Infektionen traten deutlich seltener im Ivosidenib-Arm als im Placebo-Arm (28% vs 49%) auf, während die anderen Nebenwirkungen ähnlich häufig in den beiden Studienarmen auftraten. Allerdings fand sich ein Unterschied in der Transfusionsabhängigkeit. Die Rate von transfusionsabhängigen Pat. wurde unter Ivosidenib auf 46% vs 18% im Placebo-Arm gesenkt. Bei 14% der Pat. im Ivosidenib-Arm trat ein sog. Differenzierungssyndrom mit Anstieg der neutrophilen Granulozyten auf, siehe Abbildung 3.

Abbildung 3: Verlauf der neutrophilen Granulozyten [10]



Die Rate von Pat. mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag im Ivosidenib bei 36,1%, im Placebo-Arm bei 28,4%.

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist detailliert. Eine Auswertung der Parameter zu Lebensqualität und PRO wird aufgrund der geringen Rücklaufquote im Kontrollarm nicht durchgeführt. Methodisch wird ein unklares Verzerrungspotenzial aufgrund einer ungleichen Verteilung von Beschwerden wie muskuloskeletalen Erkrankungen oder der unterschiedlich häufigen Anwendung von ACE-Hemmern und anderen Medikamenten gesehen. Hier ist anzumerken, dass die genannten Beschwerden und Medikamente keinen prognostischen Effekt in AML Patienten haben und es daher sehr unwahrscheinlich ist, dass diese Faktoren die Ergebnisse verzerren. Methodisch wird die eingeschränkte Aussagesicherheit aufgrund des vorzeitigen Rekrutierungsstopps diskutiert.

Der Bericht enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.

6. Kombinationstherapie

Im Dokument des G-BA wird kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff aufgeführt, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

In der Versorgung wird Ivosidenib entsprechend den Zulassungsbestimmungen in Kombination mit Azacitidin eingesetzt.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei AML-Pat., die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, besteht ein großer ungedeckter, medizinischer Bedarf. Ziel der Therapie in dieser Behandlungssituation ist die Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Im Kontext dieser Nutzenbewertung von Ivosidenib ist zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Formal ist keine Festlegung einer ZVT erforderlich, weil Ivosidenib ein Arzneimittel für seltene Erkrankungen ist. Bezogen auf die Azacitidine Monotherapie stellt die Kombinationstherapie Azacitidin + Ivosidenib einen erheblichen Zusatznutzen für IDH1 mutierte AML Patienten dar.

Inhaltlich muss Azacitidin + Ivosidenib gegenüber Azacitidin + Venetoclax verglichen werden. Da es hierzu keine randomisierten Studien gibt, ist ein indirekter Vergleich erforderlich. Eine Subgruppenanalyse aus mehreren Studien von Azacitidin + Venetoclax behandelten Patienten (n=33) zur Wirksamkeit der Kombination von Venetoclax mit Azacitidin zeigte bei Pat. mit IDH1-Mutation eine Steigerung der Remissionsrate auf 67% unter Venetoclax/Azacitidin vs 9% im Kontrollarm mit Azacitidin [11]. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit 15,2 vs 2,2 Monaten deutlich verlängert (HR 0,19; KI 0,08-0,44). In einer retrospektiven Analyse aus Deutschland wird das gute Ansprechen von Pat. bestätigt [12]. Die Ergebnisse der randomisierten AGILE Studie sind mindestens vergleichbar mit den Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse, wobei das mediane Gesamtüberleben im Azacitidine + Ivosidenib Arm mit 29,3 Monaten numerisch deutlich länger ist. Da für Azacitidine + Venetoclax eine hohe Ansprechrate auch nach Versagen einer Azacitidine + Ivosidenibtherapie beschrieben wurde, stellt die Verfügbarkeit von zwei Therapieregimen für IDH1 mutierte AML Patienten einen Zusatznutzen dar.

Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome ist dadurch eingeschränkt, dass die Pat. im Kontrollarm diese Bögen nur für eine kurze Zeit ausgefüllt haben bzw. ausfüllen konnten. Das ist leider in der Aggressivität der Erkrankung und der kurzen Lebensdauer im Kontrollarm bedingt.

Hier ist zu diskutieren, ob intraindividuelle Vergleich mit Berücksichtigung des Ausgangsstatus der individuellen Pat. und von Veränderungen im Therapieverlauf als Methode herangezogen werden kann.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate von Azacitidin + Ivosidenib ist hoch, aber nicht unterschiedlich gegenüber dem Kontrollarm. Infektionen traten deutlich seltener im Ivosidenib-Arm als im Placebo-Arm auf (28% vs 49%). Die Rate an febrilen Neutropenien ist numerisch niedriger für Patienten, die mit Azacitidin + Ivosidenib behandelt wurden verglichen mit Azacitidin + Venetoclax (28% vs 42%). Dies spricht für eine verminderte Morbidität unter Azacitidin + Ivosidenib. Das Differenzierungssyndrom bezeichnet ein Phänomen der Ausdifferenzierung von Leukämiezellen, also das Überkommen des Differenzierungsblock in den leukämischen Blasten. Ein Grad 3/4 Differenzierungssyndrom trat nicht häufiger im Ivosidenib- als im Placeboarm auf und kann klinisch gut kontrolliert werden durch supportive Maßnahmen wie Glukokortikoide, Diuretika und ggf. den Einsatz von Hydroxyurea.

Zusammenfassend ist die Kombination von Azacitidin mit Ivosidenib der neue Standard bei Pat. mit IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktion geeignet sind.

8. Literatur

1. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01613-1](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1)
2. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie, August 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 140:1345-1377, 2022. DOI: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867)
4. Ossenkoppele G, Löwenberg B: How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood* 125:767-774, 2015. DOI: [10.1182/blood-2014-08-551499](https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-551499)
5. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al.: Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 383:617-629, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2012971](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971)
6. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al.: Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 133:7-17, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-08-868752](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752)
7. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 30:2670-2677, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.9429](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429)
8. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al.: A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 109:1114-24, 2007. DOI: [10.1002/cncr.22496](https://doi.org/10.1002/cncr.22496)
9. Montesinos P, Rechner C, Vives S et al.: Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 386:1519-1531, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2117344](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117344)

10. Döhner H, Montesions, Vives Polo S et al.: UPDATED SURVIVAL, BLOOD COUNT RECOVERY AND SAFETY RESULTS FROM THE AGILE STUDY IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH IVOSIDENIB + AZACITIDINE COMPARED TO PLACEBO + AZACITIDINE. EHA Congress P490, 2023. [EHA Library - The official digital education library of European Hematology Association \(EHA\) \(ehaweb.org\)](#)
11. Pollyea DA, DiNardo CD, Arellano ML et al.: Impact of Venetoclax and Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia and *IDH1/2* Mutations. Clin Cancer Res Jan 19, 2022. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-21-3467](#)
12. Fleischmann M, Scholl S, Frietsch JJ et al.: Clinical experience with venetoclax in patients with newly diagnosed, relapsed, or refractory acute myeloid leukemia. J Cancer Res Clin Oncol, Jan 31, 2022. DOI: [10.1007/s00432-022-03930-5](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Jan Braess (Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Klinik für Onkologie & Hämatologie, Regensburg), Prof. Dr. Lars Bullinger (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Medizinische Klinik Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hartmut Döhner (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm), Prof. Dr. Michael Heuser (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover), Prof. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) und Prof. Dr. Richard Schlenk (Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg) erarbeitet.