

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Ivosidenib

Datum der Veröffentlichung: 16. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Fragestellung	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität	16
2.3.2 Morbidität	17
2.3.3 Sicherheit	19
2.3.4 Erhebungszeitpunkte	21
2.4 Statistische Methoden	22
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	24
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	26
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	26
3.2 Mortalität	30
3.3 Morbidität	33
3.4 Lebensqualität	33
3.5 Sicherheit	33
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	41
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ivosidenib	41
4.2 Design und Methodik der Studie	41
4.3 Mortalität	43
4.4 Morbidität	44
4.5 Lebensqualität	44
4.6 Sicherheit	44
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	46
Referenzen	47
Anhang	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ClarIDHy.....	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ClarIDHy.....	13
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ClarIDHy	14
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ClarIDHy.....	15
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ClarIDHy	21
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie ClarIDHy	24
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ClarIDHy.....	25
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.05.2020.....	26
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation ClarIDHy, ITT-Population, Datenschnitt vom 31.05.2020	27
Tabelle 11: Folgetherapien, Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.05.2020 ¹⁾	29
Tabelle 12: Gesamtüberleben, Studie ClarIDHy, ITT-Population, Datenschnitt vom 31.05.2020	30
Tabelle 13: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ClarIDHy, ITT- Population, Datenschnitt vom 31.05.2020	31
Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE, Studie ClarIDHy; Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 31.05.2020.....	34
Tabelle 15: UE mit Inzidenz ≥ 10 % im Placebo-Arm oder ≥ 10 und ≥ 1 % im Ivosidenib-Arm in der Studie ClarIDHy; Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 31.05.2020	35
Tabelle 16: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % oder ≥ 10 und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ClarIDHy; Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 31.05.2020.....	38
Tabelle 17: Schwerwiegende UE, die bei ≥ 5 % oder ≥ 10 und ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ClarIDHy; Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 31.05.2020.....	39
Tabelle 18: UE von besonderem Interesse in der Studie ClarIDHy; Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 31.05.2020.....	40
Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ClarIDHy	46
Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt), Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.01.2019.....	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.05.2020	31
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Subgruppe ECOG-PS zu Studienbeginn (0) der Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.05.2020	32
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Subgruppe ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 1) der Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.05.2020	33

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best Supportive Care
CR	Komplettes Ansprechen
COS	Crossover Set
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-BIL21	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EoT	Behandlungsende
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level
EQ-5D-5L-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HG	Hydroxyglutarat
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent radiology center (unabhängiges radiologisches Zentrum)
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
ORR	Objektive Ansprechrates
OS	Gesamtüberleben
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PFS	Progressionsfreies Überleben
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PT	Preferred Term/s

pU	Pharmazeutisches Unternehmen
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Sicherheits-Population
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Ivosidenib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivosidenib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmens (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ivosidenib in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. Juli 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 16. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Ivosidenib (Tibsovo) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [12]:

Tibsovo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 500 mg Ivosidenib einmal täglich oral eingenommen. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis die Behandlung von der Patientin / dem Patienten nicht mehr vertragen wird.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
AG120-C-005 (ClarIDHy) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [7].

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutisches Unternehmen.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie AG120-C-005 (ClarIDHy) entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Ivosidenib herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Ivosidenib [11]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie AG120-C-005 (ClarIDHy) [2,3,4,8,9]
- Publikation der Studie AG120-C-005 (ClarIDHy) von Abou-Alfa et al. [1,5] und Zhu et al. [13]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie AG120-C-005 (im Folgenden: ClarIDHy). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ClarIDHy

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>ClarIDHy ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem nicht-resektablen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, das nach 1 bis maximal 2 Vortherapien fortgeschritten ist. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener systemischer Behandlungen (1 vs. 2) im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Ivosidenib+BSC und Placebo+BSC.</p> <p>Studienphasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pre-Screening (optional)</i>¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> ○ Feststellung des IDH1-Mutationsstatus • <i>28-tägige Screeningphase</i>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Studienbehandlung und mögliches Crossover</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlung in 28-Tage-Zyklen (± 2 Tage) ohne Unterbrechung, bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Fortschreiten der Krankheit, Beginn einer anderen Antikrebstherapie, inakzeptable Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Tod oder Entblindung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat. ○ Nach Entblindung aufgrund von Krankheitsprogression:²⁾ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für Teilnehmende im Ivosidenib-Arm, bei denen ein Fortschreiten der Erkrankung auf dem Röntgenbild festgestellt wurde und die einen klinischen Nutzen zeigten, konnten die Prüffärztinnen und -ärzte nach Rücksprache mit dem Sponsor die Behandlung mit Ivosidenib auch nach dem Fortschreiten der Erkrankung weiter fortsetzen. ▪ Teilnehmende im Placebo-Arm, die weiterhin die Einschlusskriterien erfüllten, konnten in den Ivosidenib-Arm wechseln. ○ Nach geplanter Entblindung durch Sponsor:³⁾ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilnehmende im Ivosidenib-Arm konnten die Behandlung fortsetzen, unabhängig von dem Ergebnis der Analyse zum primären Endpunkt. ▪ Bei positivem Ergebnis zum primären Endpunkt hatten Teilnehmende im Placebo-Arm die Möglichkeit, in den Ivosidenib-Arm zu wechseln. • <i>Follow-up</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nach Behandlungsabbruch erfolgte eine Nachbeobachtung für die Endpunkte PFS, Gesamtüberleben und Sicherheit (s. Tabelle 6). • <i>Studienende</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Studie sollte so lange fortgesetzt werden, bis alle Teilnehmenden gestorben waren, ihre Einwilligung zurückgezogen hatten oder Lost to Follow-up waren oder bei 150 OS-Ereignissen (Todesfällen).⁴⁾
Population	Wesentliche Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • Histologisch bestätigtes (aus frischem Tumormaterial oder einer Biopsie aus der Biobank, die vorzugsweise in den letzten 3 Jahren entnommen wurde), nicht-resektables oder metastasiertes Cholangiokarzinom, das nicht für kurative Resektion, Transplantation oder ablativ Therapien in Frage kommt • Nachgewiesene IDH1-Mutation des Tumors (aus einer frischen Tumorbiopsie oder dem letzten verfügbaren Tumorgewebe aus der Biobank) basierend auf dem Test des Zentrallabors (R132C/L/G/H/S Mutationsvarianten getestet) • ECOG-PS 0 oder 1 • Geschätzte Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten • Mindestens eine bewertbare und messbare Läsion gemäß der Definition von RECIST Version 1.1. [6] <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangener lokaler Therapie (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Embolisation, Chemoembolisation, Radiofrequenz-Ablation oder Bestrahlung) muss sich die messbare Läsion außerhalb des Behandlungsfeldes befinden oder bei Lage im Behandlungsfeld nach Therapieabschluss ≥ 20 % Größenzunahme gezeigt haben. • Nachgewiesene Krankheitsprogression nach mindestens 1 und nicht mehr als 2 vorangegangenen systemischen Therapien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom (nicht-resektabel oder metastasierend) <ul style="list-style-type: none"> ○ Davon mindestens eine Gemcitabin- oder 5-FU-haltige Behandlung für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Eine Krankheitsprogression musste unter der zuletzt gegebenen Therapie erfolgt sein. ○ Eine systemische adjuvante Chemotherapie wurde als absolvierte Therapielinie betrachtet, wenn während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie eine Krankheitsprogression dokumentiert wurde. ● Adäquate hämatologische Funktion ● Adäquate Leberfunktion ● Adäquate Nieren-Funktion <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vorangegangene Behandlung mit einem IDH-Inhibitor ● Behandlung mit einer Antikrebstherapie oder einer anderen Studienmedikation weniger als 2 Wochen vor Tag 1 der Studie (für Immuntherapien weniger als 4 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ○ Die erste Dosis der Studienmedikation sollte nicht verabreicht werden, bevor mindestens 5 Halbwertszeiten des anderen Studienpräparats verstrichen waren. ● Bestrahlung von Metastasen weniger als 2 Wochen vor Tag 1 der Studie ● Bestrahlung der Leber, Chemoembolisation oder Radiofrequenz-Ablation weniger als 4 Wochen vor Tag 1 der Studie ● Bekannte, symptomatische Metastasen im Gehirn, die mit Steroiden behandelt werden müssen <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen und Patienten mit Gehirnmastasen konnten eingeschlossen werden, wenn deren Behandlung abgeschlossen war und die Person sich von akuten Effekten der Bestrahlung oder Operation vor Beginn der Studie erholt hatte. Außerdem musste die Corticosteroid-Behandlung mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studie beendet worden sein und die Bildgebung eine stabile Erkrankung für mindestens 3 Monate vor Studieneintritt röntgenologisch bestätigt haben. ○ Bis zu 10 mg Prednison-Äquivalent pro Tag waren erlaubt. ● Frühere andere Primärtumore mit Ausnahme von a) kurativ reseziertem nicht-melanozytärem Hautkrebs, b) kurativ behandelten in-situ Zervixkarzinomen oder c) anderen soliden oder hämatologischen Tumoren, bei denen keine aktive Krankheit mehr bekannt ist ● Größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation oder fehlende Erholung von postoperativen Toxizitäten ● Einnahme von starken Cytochrom-P450-(CYP)3A4-Induktoren oder Inhibitoren oder CYP3A4-sensitiven Substraten mit enger therapeutischer Bandbreite, außer es kann innerhalb von ≥ 5 Halbwertszeiten auf eine andere Medikation umgestellt werden oder die Medikation während der Studie angemessen überwacht werden ● Aktive Infektion, die einer systemischen Anti-Infektionstherapie bedarf oder unerklärtes Fieber $> 38,5$ °C innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Personen mit Tumor-assoziiertem Fieber können eingeschlossen werden. ● Bekannte, klinisch relevante, kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung ● Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von unter 40 % während der letzten 28 Tage vor Beginn der Studienmedikation

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTcF, nach Fridericia-Formel) ≥ 450 msec oder andere Faktoren, die das Risiko einer QT-Verlängerung oder von Herzrhythmusstörungen erhöhen <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen und Patienten mit Schenkelblock und einem verlängerten QTcF-Intervall können nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor eingeschlossen werden. • Einnahme von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern • Bekannte medizinischen Vorgeschichte einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML)
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 231 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 187⁵⁾ Intervention: N = 126 Kontrolle: N = 61</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 49 Studienzentren in 6 Ländern (26 in den USA, 6 in Südkorea, 5 im Vereinigten Königreich UK, 5 in Spanien, 4 in Frankreich und 3 in Italien)</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patient/in, erste Visite: 20.02.2017 • Letzte/r Patient/in, erste Visite: 01.03.2019 • Letzte/r Patient/in, letzte Visite: 17.05.2021 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präspezifiziert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erster Datenschnitt (geplant nach 131 PFS-Ereignissen, für die Analyse des primären Endpunkts) 31.01.2019 ○ Zweiter Datenschnitt (geplant nach 150 OS Ereignissen): 31.05.2020 • Nicht präspezifiziert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Datenbankschluss: 21.06.2021
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Der primäre Endpunkt PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress beurteilt gemäß unabhängigem radiologischem Zentrum (IRC) nach RECIST Version 1.1 [6] oder Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit • Gesamtüberleben (OS) • Objektive Ansprechrates (ORR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) • PFS (Beurteilung durch eine Prüffärztin / einen Prüfarzt) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, PGI-C und PGI-S • Gesundheitsökonomische Aspekte, bewertet mit EQ-5D-5L • Bestimmung der Plasmakonzentrations-Zeit-Profile und PK-Parameter von Ivosidenib • Bestimmung des 2-HG-Spiegels, um die pharmako-dynamischen Eigenschaften von Ivosidenib zu charakterisieren <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarkerprofil von Tumorzellen zu Baseline

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der zirkulierenden Tumor-DNA bezüglich mutierter IDH1-Level und anderer Gene in seriellen Plasmaproben • Morphologisches, funktionelles, epigenetisches, biologisches und metabolisches Profiling • Untersuchung von Zusammenhängen zwischen genetischen Varianten und der Pharmakokinetik

- ¹⁾ Eine eingelagerte Tumorprobe (nicht älter als 3 Jahre) oder eine aktuelle Tumorbiopsie waren notwendig zur Bestimmung des IDH1-Gen-Mutationsstatus (R132C/L/G/H/S Mutationsvariante). War diese nicht vorhanden, wurde während der Screening-Phase eine Tumorbiopsie vorgenommen.
- ²⁾ Das Studienprotokoll sah vor, nach Veröffentlichung der Ergebnisse zu dem primären Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ die Zuteilungen zu den Behandlungsarmen zu entblinden und dies den Studienzentren mitzuteilen. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob eine allgemeine Entblindung aus diesem Anlass erfolgt ist.
- ³⁾ Das Studienprotokoll sah vor, dass auf prüfärztliche Anfrage und Genehmigung des Sponsors eingeschlossene Patientinnen und Patienten und das beteiligte Personal bei Fortschreiten der Erkrankung entblindet werden konnten. Das Fortschreiten der Erkrankung musste prüfärztlich festgestellt werden. Es ist unklar, wie vorgegangen wurde, wenn eine Diskrepanz zwischen der prüfärztlichen Bewertung der Krankheitsprogression und der Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Zentrum vorlag. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, in wie vielen Fällen diese optionale Entblindung aufgrund von prüfärztlich-dokumentierter Krankheitsprogression tatsächlich erfolgte.
- ⁴⁾ Laut Studienprotokoll sollte die Studie nach 150 OS-Ereignissen (Todesfällen) beendet werden. Es wurden allerdings nach diesem Datenschnitt weitere Follow-up-Erhebungen durchgeführt bis zu einem Datenbankschluss (Studienende) am 21.06.2021. Eine Begründung für dieses Vorgehen und für den Anlass für den Datenbankschluss liegen nicht vor.
- ⁵⁾ 2 Patientinnen/Patienten wurden erst nach dem ersten Datenschnitt vom 31.01.2019 eingeschlossen und in den Ivosidenib-Arm randomisiert. Entsprechend umfasst die Analyse des primären Endpunkts „progressionsfreies Überleben“, welche nur zum ersten Datenschnitt durchgeführt wurde, N = 124 aus der Interventionsgruppe und N = 61 aus der Kontrollgruppe.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-BIL21: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions - 5 Level Fragebogen; HG: Hydroxyglutarat; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IRC: unabhängiges radiologisches Zentrum; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PK: Pharmakokinetik; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors.

Protokolländerungen

Es wurden 11 Änderungen des Originalprotokolls vom 08. August 2016 vorgenommen. Seit Einschluss des ersten Teilnehmenden in die Studie (20. Februar 2017) sind folgende relevante Änderungen vorgenommen worden.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ClarIDHy

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 4.0 vom 01. September 2017 (Anzahl eingeschlossener Personen: 66)	<ul style="list-style-type: none"> • Auf Veranlassung der FDA Aufnahme des Patient Global Impression of Change (PGI-C) und des Patient Global Impression of Severity (PGI-S) als PROM • Änderung der Formulierung „Erwägen Sie das Unterbrechen“ in „Unterbrechen“ im Falle von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 im Zusammenhang mit der Studienbehandlung
Version 5.0 vom 04. April 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Eine palliative Strahlentherapie zur Behandlung symptomatischer Nicht-Ziel-Läsionen wurde nach Überprüfung des Fortschreitens der

Amendment	Wesentliche Änderungen
(Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: 121)	<p>Erkrankung und nach Aufhebung der Verblindung sowie im Rahmen der Fortführung der Behandlung mit Ivosidenib über das Fortschreiten der Erkrankung hinaus erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Ausschlusskriterium „Medikamente aus der Gruppe der Substrate des P-Glykoprotein (P-gp) Transporters mit einem engen therapeutischen Fenster“ wurde entfernt.
Amendment 5, Version 6.0 vom 01. März 2019 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: 185)	<ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme eines Ausschlusskriteriums „bekannte progressive multifokale Leukoenzephalopathie“

Abkürzungen: FDA: Food and Drug Administration; PROM: Patient Reported Outcome Measure.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ClarIDHy

Intervention	Kontrolle
<p>Ivosidenib+BSC</p> <p><u>Verblindete Phase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einnahme der Studienmedikation einmal täglich 500 mg (zwei 250 mg Tabletten) oral, durchgehend an jedem Tag eines 28-Tage-Zyklus (± 2 Tage), kontinuierlich ohne Pausen zwischen den Zyklen • BSC entsprechend dem Standard des Prüfzentrums <p><u>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eigener Wunsch der teilnehmenden Person • Durch das ärztliche Prüfpersonal bei <ul style="list-style-type: none"> ○ Fortschreiten der Krankheit ○ Inakzeptabler Toxizität¹⁾ ○ Schwangerschaft ○ Bestätigter Diagnose PML oder Guillain-Barre-Syndrom²⁾ <p><u>Nach Entblindung durch den Sponsor aufgrund von Krankheitsprogression</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem klinischen Nutzen³⁾ Möglichkeit der Fortsetzung der Behandlung mit Ivosidenib nach Rücksprache mit dem Sponsor <p><u>Nach Entblindung durch den Sponsor aufgrund Veröffentlichung der Studienergebnisse zum primären Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit der Fortsetzung der Behandlung mit Ivosidenib 	<p>Placebo+BSC</p> <p><u>Verblindete Phase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie bei Intervention, ohne den aktiven Wirkstoff • BSC entsprechend dem Standard des Prüfzentrums <p><u>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie bei Intervention <p><u>Nach Entblindung durch den Sponsor aufgrund von Krankheitsprogression</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Möglichkeit des Erhalts der Studienmedikation analog zur Interventionsgruppe <p><u>Nach Entblindung durch den Sponsor aufgrund Veröffentlichung der Studienergebnisse zum primären Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei positivem Studienergebnis: Möglichkeit des Erhalts der Studienmedikation analog zur Interventionsgruppe • Bei negativem Studienergebnis: Ende der Behandlung

Intervention	Kontrolle
<u>Dosisanpassungen</u> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von UE konnten zu Dosisunterbrechungen oder Abbruch der Therapie auf individueller Basis führen. • Kriterien zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Studienmedikation sind im Studienprotokoll formuliert. 	<u>Dosisanpassungen</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wie bei Intervention, ohne den aktiven Wirkstoff
Nicht erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Antikrebstherapie Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Während der gesamten Studie: bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (BSC); Abweichungen in den lokalen Betreuungsstandards waren möglich. • Palliative Radiotherapie zur Behandlung symptomatischer Nicht-Ziel-Läsionen, die nicht anderweitig medizinisch behandelt werden konnten nach Überprüfung des Fortschreitens der Erkrankung und nach Aufhebung der Verblindung im Rahmen der Fortführung der Behandlung mit Ivosidenib über das Fortschreiten der Erkrankung hinaus 	

¹⁾ Inakzeptable Toxizität bestand bei wiederholtem Auftreten eines UE von Grad 4. Bei einem ersten UE von Grad 4 ohne Resolution der Symptomatik innerhalb von 28 Tagen oder dem dritten Auftreten eines UE von Grad 3 sollte ein Abbruch der Studienmedikation in Absprache mit dem Monitor erwogen werden.

²⁾ Mit dem Studienprotokoll Version 5.0 vom 04. April 2018 Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie.

³⁾ Keine Verschlechterung des klinischen Zustands oder des ECOG-PS und keine eingeschränkte Organfunktion aufgrund Krankheitsprogression.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mg: Milligramm; PML: progressive multifokale Leukoenzephalopathie; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ClarlHDy

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben ¹⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend
Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitskontrollrate 	Morbidität	Ja	Nein
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ²⁾ , EORTC QLQ-BIL21 ³⁾)		Ja	Nein ⁴⁾
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)		Ja	Nein ⁴⁾

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
EORTC QLQ-C30 ²⁾	Lebensqualität	Ja	Nein ⁴⁾
EORTC QLQ-BIL21 ³⁾		Ja	Nein ⁴⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt

²⁾ Die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion werden der Kategorie Lebensqualität zugeordnet.

³⁾ Die Skalen Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Gelbsucht, Fatigue, Schmerz und Schwierigkeiten mit der Drainage werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Angst und Sorge um Gewichtsverlust werden der Kategorie Lebensqualität zugeordnet.

⁴⁾ Nicht auswertbar aufgrund zu geringer Rücklaufquoten (< 60 %) zu allen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkten. Auch die adaptierten Rücklaufquoten (Anteil der Patientinnen und Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren und keinen Behandlungswechsel hatten) lagen < 60 %. Auf eine weitere Beschreibung des Endpunkts wird daher verzichtet.

Abkürzungen: EORTC QLQ-BIL21: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; pU: pharmazeutisches Unternehmen.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse kein Todesfall dokumentiert war, wurden an dem Tag zensiert, an dem bekannt war, dass sie zuletzt am Leben waren, oder am Tag des Datenschnitts, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher lag. Das Datum des letzten bekannten Überlebens war der letzte Eintrag in der Studiendatenbank. Dieses Datum kann z. B. das Datum des letzten Besuchs oder des letzten Kontakts sein, einschließlich der telefonischen Nachuntersuchung, bei der die Patientin oder der Patient als lebend bekannt war. Patientinnen und Patienten, bei denen eine neue Antikrebstherapie oder eine andere neue Therapie begonnen wurde, wurden laut Dossier zum Zeitpunkt des Beginns der neuen Antikrebstherapie zensiert. Diese Zensierungsregel für den Endpunkt Gesamtüberleben findet sich allerdings nicht präspezifiziert im Studienprotokoll und SAP und ist auch nicht in den Ergebnistabellen aufgeführt.

Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgte nach der Randomisierung nach Möglichkeit im Rahmen von ambulanten Visiten. In der Nachbeobachtungsphase nach Abbruch der Behandlung (EoT) sollten die Teilnehmenden zu den vorgesehenen Zeitpunkten kontaktiert werden (s. Tabelle 6).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung dieses Endpunkts bis zum Datenschnitt vom 31.05.2020 wird als valide betrachtet. Angaben zur Nachbeobachtung nach diesem Datenschnitt sind nicht aufgeführt. Die Validität der Erhebung des Gesamtüberlebens bis zum Datenbankschluss am 21.06.2021 ist daher unklar.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß unabhängigem radiologischem Zentrum wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie ClarIDHy handelt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das PFS ist als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung (nach RECIST-Kriterien Version 1.1 [6]) oder dem Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, operationalisiert.

- Patientinnen und Patienten, die keine auswertbare Tumorbewertung zu Studienbeginn oder nach Studienbeginn hatten und nicht tot waren, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert.
- Patientinnen und Patienten, die zum Datenschnitt am Leben waren und keine Progression hatten, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert.
- Patientinnen und Patienten, die vor Progression oder Tod eine nicht studienkonforme Antikrebstherapie erhielten, oder Patientinnen und Patienten mit Progression oder Tod nach einer langen Pause (≥ 95 Tage) seit der letzten auswertbaren Tumorbewertung (z. B. 2 oder mehr aufeinanderfolgende verpasste geplante Tumorbewertungen) wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor dem ersten Auftreten von 2 oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten Tumorbewertungen zensiert.

Die Studienzentren erhielten ein studienspezifisches Manual mit Anweisungen zur Durchführung des radiologischen Assessments. Es sollte ein CT oder MRT durchgeführt werden und die Methode sollte zu allen Follow-up-Zeitpunkten für eine Person die gleiche sein.

Die Beurteilung wurde durch ein unabhängiges radiologisches Zentrum (IRC; independent radiology center) vorgenommen. Die Erhebungszeitpunkte für das PFS sind in Tabelle 6 dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz

PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Überleben (Mortalität) und Krankheitsprogression (Morbidität). Die Komponente Überleben wird im Endpunkt Gesamtüberleben in der

Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Komponente Krankheitsprogression (Morbidität) basiert auf der Beurteilung radiologischer Befunde durch medizinisches Fachpersonal. Es besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant. In der Gesamtschau wird der Endpunkt deshalb als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Tumoransprechen

Der Endpunkt Tumoransprechen in den unterschiedlich vorgelegten Operationalisierungen wird in der Nutzenbewertung aufgrund der nicht gegebenen Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Im Studienprotokoll ist dieser Endpunkt wie folgt operationalisiert:

- Die Objektive Ansprechrates (ORR) ist definiert als der Anteil der Teilnehmenden mit bestätigtem komplettem Ansprechen (complete response, CR) oder partiellem Ansprechen (partial response, PR). Die Beurteilung wurde nach RECIST-Kriterien Version 1.1 [6] vorgenommen, wobei das Ansprechen von einer Prüferin / einem Prüfer und vom IRC beurteilt wurde.
- Bei Patientinnen und Patienten, deren bestes Ansprechen ein bestätigtes PR oder CR war, wurde die Dauer des Ansprechens (DOR) berechnet, und zwar vom Datum des ersten bestätigten PR oder CR bis zum Datum der ersten fortschreitenden Erkrankung (PD) oder des Todes, je nachdem, was früher eintrat.

Die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) wurde definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines bestätigten Ansprechens gemäß RECIST Version 1.1.

Im Dossier führt das pU zur Ableitung eines Zusatznutzens Daten zur folgenden Operationalisierung auf, die allerdings nicht im Studienprotokoll oder im SAP spezifiziert ist:

- Krankheitskontrollrate (DCR), zusammengesetzt aus der objektiven Ansprechrates und der stabilen Erkrankungsrate.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz

Das Ansprechen in den unterschiedlichen Operationalisierungen basiert auf der Beurteilung radiologischer Befunde ohne Symptombefug. In dieser Operationalisierung sind die Endpunkte nicht unmittelbar patientenrelevant.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Für die Sicherheitsanalysen wurde die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patientinnen und Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

Die Sicherheitsanalyse umfasst unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder sich bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verschlimmerten (TEAE; Treatment-Emergent Adverse Events).

Definition

Als UE betrachtet wurden

- jegliche ungünstigen und ungewollten Anzeichen, Symptome oder Erkrankungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation, unabhängig davon, ob das UE im Zusammenhang mit der Prüfmedikation steht,
- jede Neuerkrankung oder Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung,
- Wiederauftreten eines intermittierenden medizinischen Zustands (z. B. Kopfschmerz), welcher nicht zu Baseline vorhanden war,
- jegliche Verschlechterung in einem Laborwert oder klinischem Test (z. B. EKG), welche mit Symptomen assoziiert ist oder Behandlungsentscheidungen beeinflusst,
- UE aufgrund von Komplikationen im Rahmen einer Krankheitsprogression.
- Klinisch bedeutsame abnormale Labortestergebnisse konnten nach Ansicht des Prüfpersonals ein UE darstellen oder mit einem UE in Verbindung gebracht werden.

Nicht als UE betrachtet wurden

- Krankheitsprogression
- Tod aufgrund von Krankheitsprogression

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Tödlich oder lebensbedrohlich
- Hospitalisierungen oder Verlängerung einer Hospitalisierung (ausgenommen geplante Hospitalisierungen aufgrund einer Erkrankung, die vor Studieneinschluss bestand und sich im Studienverlauf nicht verschlechtert hat)
- Führt zu andauernder oder bedeutsamer Behinderung/Unfähigkeit
- Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler eines Kindes einer Studienteilnehmerin / eines Studienteilnehmers
- Anderes wichtiges medizinisches Ereignis

UE von besonderem Interesse

Präspezifiziert im Studienprotokoll und im SAP:

- QTc-Zeit-Verlängerung ab Grad 2

Nicht präspezifiziert:

- Aszites
- Maligne Aszites
- Synkope

Es findet sich im Dossier keine Rationale, warum die UE von besonderem Interesse durch die nicht präspezifizierten UE ergänzt wurden.

Erfassung

Zu jedem Studienkontakt erfasst wurden UE aus folgenden Quellen:

- Spontaner Bericht der Teilnehmenden und/oder
- Antwort auf eine offene Frage
- Beobachtung
- Körperliche Untersuchung oder andere diagnostische Prozeduren

Berücksichtigung von UE für die Auswertung

- In der Screeningperiode: Ausschließlich SUE, die durch eine durch das Protokoll vorgesehene Intervention hervorgerufen wurden (z. B. SUE im Zusammenhang mit einer Biopsie)
- Unter Behandlung: Alle UE, die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder sich bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verschlimmerten
- Nach EoT: Alle SUE, welche > 28 Tage nach der Behandlung auftraten und durch einen Prüfarzt oder eine Prüfarztin als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wurden

Kategorisierung und Schweregradeinteilung

- Kategorisierung aller UE mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Wörterbuch Version 23.0 nach Systemorganklassen (SOC) und/oder bevorzugten Bezeichnungen (PT)
- Schweregradeinstufung auf der Grundlage der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03
- UE, die nicht von den NCI CTCAE umfasst sind, sollten wie folgt eingeteilt werden:
 - Mild: beobachtbares Ereignis, welches die üblichen Aktivitäten nicht beeinträchtigt
 - Moderat: Ereignis, welches die üblichen Aktivitäten beeinträchtigt, aber auf Therapie oder Ruhephase anspricht
 - Schwer: Ereignis, welches trotz symptomatischer Therapie die üblichen Aktivitäten stark einschränkt
 - Lebensbedrohlich: Ereignis, welches die Person zum Zeitpunkt des Auftretens einem Risiko für Versterben aussetzt
 - Fatales Ereignis mit Todesfolge

UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen (nicht präspezifiziert)

- UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, wurden für das Dossier zusätzlich ohne Erfassung der UE, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit einer Krankheitsprogression zusammenhängen, umfassen laut Dossier die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es wird angegeben, dass UE im Zusammenhang mit Progressionsereignissen aus den UE herausgerechnet werden. Es ist nicht auszuschließen, dass weitere Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Die Auswahl der nicht präspezifizierten UE von besonderem Interesse wird nicht begründet. Daher werden diese in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse wird als valide angesehen. Es ist unklar, ob alle Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können, herausgerechnet wurden. Es fehlen genaue Angaben aller erkrankungsbezogenen Anzeichen und Symptome.

2.3.4 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ClarIDHy

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Screening Tag -28	Zyklus 1 ± 2 Tage ¹⁾		Zyklus 2 ± 2 Tage		Zyklus 3 ± 2 Tage		Ab Zyklus 4 ± 2 Tage	EoT ²⁾	Sicher heit FuP ³⁾	PFS FuP ⁴⁾	OS FuP
		Tag 1	Tag 15	Tag 1	Tag 15	Tag 1	Tag 15					
Progressionsfreies Überleben ^{5), 6)}	x (T -21)				x			x	x		x	
Gesamtüberleben	Fortlaufend											x ⁷⁾
Sicherheit		x	x	x	x	x	x	x	x	x		

¹⁾ Dauer der Zyklen war 28 (± 2 Tage), es waren keine Unterbrechungen vorgesehen.

²⁾ Innerhalb von 5 Tagen nach Behandlungsabbruch. Im Fall von Behandlungsunterbrechung und folgendem Behandlungsabbruch innerhalb von 28 bis maximal 33 Tagen nach letzter Dosis.

³⁾ 28 (+ 5) Tage nach der letzten Dosis mit der Studienmedikation.

⁴⁾ Teilnehmende, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als Krankheitsprogression oder Rücknahme der Einwilligungserklärung beendeten, wurden alle 6 Wochen nach EoT (± 5 Tage) für die ersten 8 Assessments (bis Woche 48) und danach alle 8 Wochen (± 5 Tage) zu einem radiographischen Assessment eingeladen, bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression, Tod, Beginn einer neuen Krebstherapie oder Rücknahme der Einwilligungserklärung.

⁵⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁶⁾ Radiographische Assessments (CT oder MRI) wurden während des Screenings, alle 6 Wochen (± 5 Tage) für die ersten 8 Assessments (bis Woche 48), danach alle 8 Wochen (± 5 Tage) durchgeführt, oder bei Verdacht auf Krankheitsprogress, bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung, dem Tod, dem Beginn einer neuen Krebstherapie oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung. Bei Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm, die nach Aufhebung der Verblindung und während der Crossover-Phase palliative Radiotherapie erhalten hatten, wurde am Ende der 2-wöchigen Wash-out-Phase ein erneutes CT oder MRT durchgeführt als Baseline für alle künftigen RECIST-Version-1.1-Assessments. Für Patientinnen und Patienten im Ivosidenib-Arm, die nach einer dokumentierten Krankheitsprogression weiterhin Ivosidenib nahmen, wurden radiographische Assessments in den vorgesehenen Zeiträumen weitergeführt.

⁷⁾ Die OS-Nachbeobachtungen erfolgten etwa alle 12 Wochen nach EoT, es sei denn, die teilnehmende Person befand sich zu diesem Zeitpunkt in der PFS-Nachbeobachtung. Wenn eine Patientin / ein Patient in der PFS-Nachbeobachtungsphase ein Fortschreiten der Erkrankung verzeichnete oder nicht mehr zu den Scans erschien, begann die OS-Nachbeobachtung zum nächsten geplanten OS-Nachbeobachtungszeitpunkt, wobei der Zeitplan alle 12 Wochen nach EoT eingehalten wurde. Die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens sollte so lange fortgesetzt werden, bis alle Patientinnen und Patienten verstarben, ihre Einwilligungserklärung zurückzogen, Lost to Follow-up waren oder bis 150 Todesfälle auftraten, je nachdem, was zuerst eintrat.

Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; FuP: Follow-up; OS: Overall Survival; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden basieren auf dem SAP der Studie ClarIHDy, der in der finalen Version 1 auf den 03. Mai 2019 datiert ist. Dieses Datum liegt nach dem 1. Datenschnitt für den primären Endpunkt PFS (31.01.2019). Da die Präspezifizierung der beiden ersten Datenschnitte, der Analysepopulationen und der Methoden zur statistischen Auswertung bereits im letzten Studienprotokoll vor dem Einschluss der ersten Person in die Studie (Version 3.0, vom 7. November 2016) erfolgte, wird hier nicht von ergebnisgesteuerten Analysen ausgegangen.

Analysepopulationen

- **Intention-to-Treat Population (ITT):** Alle randomisierten Personen. Die Analysen erfolgten anhand des Studienarms bei Randomisierung. Laut SAP definiert als primäre Analysepopulation für alle Analysen mit Ausnahme der Sicherheitsanalysen.
- **Sicherheits-Population (SAS):** Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivosidenib oder Placebo) erhalten haben. Die Analysen erfolgten anhand der tatsächlich verabreichten Studienmedikation.
- **Crossover Set (COS):** Subpopulation der Personen im Placebo-Arm, welche nach radiographisch dokumentierter Krankheitsprogression Ivosidenib erhalten haben.

Datenschnitte

Die Präspezifizierung der ersten beiden Datenschnitte (31.01.2019 und 31.05.2020) ist nachvollziehbar und diese erfolgten gemäß den Ergebnistabellen zu den vordefinierten Zeitpunkten gemäß Ereigniszahlen (131 PFS- und 150 OS-Ereignisse).

Der Datenbankschluss zum 21.06.2021 war nicht präspezifiziert und es ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, warum die Studie nach dem zweiten Datenschnitt vom 31.05.2020, welcher laut Studienprotokoll das Studienende darstellen sollte, weitergeführt wurde, und warum dieser Datenbankschluss erfolgte. Alle randomisierten Personen hatten zum Datenbankschluss die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen und es befanden sich noch 21 Patientinnen und Patienten aus dem Ivosidenib-Arm und 9 aus dem Placebo-Arm in der Studie. Es ist unklar, ob die Nachbeobachtung nach dem Datenschnitt vom 31.05.2020 gemäß Studienprotokoll fortgeführt wurde. Es wird daher der Datenschnitt vom 31.05.2020 als bewertungsrelevant betrachtet.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind im SAP folgende Subgruppenanalysen aufgeführt:

- Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium (1, \geq 2)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn (lokal fortgeschritten, metastasiert)
- Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch, extrahepatisch [einschließlich perihilär], unbekannt)
- ECOG-PS zu Studienbeginn (0, \geq 1)
- Geographische Region (Nordamerika, Europa, Asien)

Im Dossier werden diese Subgruppenanalysen ebenfalls für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse post-hoc dargestellt.

In der Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-

Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, bei denen mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gesamtüberleben

Die primäre statistische Auswertung nach ITT-Prinzip zu diesem Endpunkt ist nachvollziehbar. Die Subgruppenanalysen erfolgten unstratifiziert.

Per Studiendesign war es den Patientinnen und Patienten möglich, nach Krankheitsprogression aus dem Placebo-Arm in den Ivosidenib-Arm zu wechseln. Bereits zum 1. Datenschnitt am 31.01.2019 waren 57 % der Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm in den Ivosidenib-Arm gewechselt, zum 2. Datenschnitt am 31.05.2020 waren es 70,5 %. Das pU legt zusätzlich für das Gesamtüberleben eine präspezifizierte Berechnung des Hazard Ratios mit dem Rank Preserving Structural Failure Times Model (RPSFTM) vor, um den Behandlungswechsel der Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm in den Ivosidenib-Arm zu berücksichtigen.

Das RPSFTM ist ein statistisches Verfahren zur Schätzung von potentiellen Therapieeffekten (hier des Gesamtüberlebens), unter der Annahme, dass entgegen dem tatsächlichen Studienablauf kein Behandlungswechsel erfolgt wäre. Die Relevanz des Schätzers wurde in der Zulassung als unklar bewertet (vgl. [7]). Analysemethoden zur Adjustierung von Effektschätzern für einen Behandlungswechsel sind anfällig für Verzerrungen. Es gibt keine validierte statistische Methode, die mit ausreichender Sicherheit die Bewertung einer Therapie hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben in Studien mit einem Behandlungswechsel ermöglicht [10]. Daher wird diese Auswertung in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Aufgrund der hohen Anzahl an Behandlungswechslern von Placebo zu Ivosidenib ist der Treatment-Policy-Ansatz hier nicht erfüllt, da davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm – anders als im Ivosidenib-Arm – nicht frei in der Wahl einer nachfolgenden Krebstherapie waren.

Sicherheit

Zusätzlich zu den a priori geplanten und im Studienbericht dargestellten deskriptiven Auswertungen der UE analysierte das pU für das Dossier post-hoc aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauer in Interventions- und Vergleichsgruppe die Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen systemischen Behandlungen der fortgeschrittenen Erkrankung (1 vs. 2).

Auch für diesen Endpunkt erfolgten die Subgruppenanalysen unstratifiziert.

Die post-hoc für das Dossier durchgeführten Ereigniszeitanalysen sind nachvollziehbar. Es fehlen allerdings Angaben zu Zensierungsgründen.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Imputationen für fehlende Werte waren nicht vorgesehen. Lediglich partiell fehlende Datumsangaben (z. B. Tag, Monat) wurden nach im SAP spezifizierten Regeln ersetzt.

Zensierungen für die Ereigniszeitanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Patientinnen und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse kein Todesfall dokumentiert war, wurden an dem Tag zensiert, an dem bekannt war, dass die Patientin / der Patient zuletzt am Leben war, oder am Tag des Datenschnitts, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher lag. Das Datum des letzten bekannten Überlebens war der letzte Eintrag in der Studiendatenbank, z. B. das Datum des letzten Besuchs oder des letzten Kontakts, einschließlich der telefonischen Nachuntersuchung, bei dem die Person als lebend bekannt war.

Im Dossier wird zudem aufgeführt, dass Patientinnen und Patienten, bei denen eine neue Krebstherapie begonnen wurde, zum Zeitpunkt des Beginns der neuen Krebstherapie zensiert wurden. Dieser Zensierungsgrund findet sich allerdings weder im SAP noch im Studienprotokoll oder im Studienbericht, und in den Ergebnistabellen ist neben der kontinuierlichen Studienteilnahme lediglich der Zensierungsgrund „Einverständniserklärung zurückgezogen“ aufgeführt.

Zensierungen für die Ereigniszeitanalysen für den Endpunkt Sicherheit

Diese Analysen wurden post-hoc für das Dossier durchgeführt. Teilnehmende im Placebo-Arm wurden zum Zeitpunkt eines Behandlungswechsels zensiert. Weitere Angaben zu Zensierungsregeln sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt.

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie ClarIDHy

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ClarIDHy	Ja	Ja	Ja ¹⁾	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch

¹⁾ Die Behandlung erfolgte nach Randomisierung verblindet. Das Studienprotokoll sah vor, dass für Teilnehmende in beiden Studienarmen unter bestimmten Umständen nach Krankheitsprogression die Verblindung aufgehoben werden konnte. Es ist jedoch unklar, ab welchem Zeitpunkt und aus welchem Anlass Entblindungen erfolgten. Zum 2. Datenschnitt vom 31.05.2020 waren mindestens 43 Teilnehmende des Placebo-Arms (70,5 %) entblindet, da diese aus dem Placebo-Arm in eine Ivosidenib-Behandlung gewechselt waren. Angaben über den Anteil an Entblindungen unter den Teilnehmenden im Placebo-Arm, die nach Krankheitsprogression keinen Behandlungswechsel hatten, sowie unter den Teilnehmenden aus dem Ivosidenib-Arm, welche einen Krankheitsprogress hatten, konnten den eingereichten Studienunterlagen nicht entnommen werden.

²⁾ Zum 1. Datenschnitt vom 31.01.2019 waren N = 35 Personen (57,4 %) aus dem Placebo-Arm in eine Ivosidenib-Behandlung gewechselt und zum 2. Datenschnitt vom 31.05.2020 N = 43 Personen (70,5 %). Dies geht mit einer Verzerrung in Richtung eines Nulleffektes, d. h. einer möglichen Unterschätzung eines Interventionseffektes (positiv oder negativ) einher. Darüber hinaus ist aufgrund der hohen Anzahl an Behandlungswechslern von Placebo zu Ivosidenib der Treatment-Policy-Ansatz hier nicht erfüllt, da davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm – anders als im Ivosidenib-Arm – nicht frei in der Wahl einer nachfolgenden Krebstherapie waren.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ClarIDHy

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch
PFS ³⁾	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Sicherheit	Ja	Ja	Nein	Ja ⁴⁾	Hoch

¹⁾ Das Studienprotokoll sah vor, dass für Teilnehmende in beiden Studienarmen unter bestimmten Umständen nach Krankheitsprogression die Verblindung aufgehoben werden konnte. Insgesamt 43 Personen (70,5 %) wechselten aus dem Placebo-Arm in den Ivosidenib-Arm und waren folglich entblindet worden. Angaben über den Anteil an Entblindungen unter den Teilnehmenden im Placebo-Arm, die nach Krankheitsprogression keinen Behandlungswechsel hatten, sowie unter den Teilnehmenden aus dem Ivosidenib-Arm, welche einen Krankheitsprogress hatten, sind den eingereichten Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Trotz fehlender Verblindung kein hohes Verzerrungspotential, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt.

²⁾ Insgesamt 43 Personen (70,5 %) wechselten aus dem Placebo-Arm in den Ivosidenib-Arm. Dies geht mit einer Verzerrung in Richtung eines Nulleffektes, d. h. einer möglichen Unterschätzung eines Interventionseffektes (positiv oder negativ) einher. Darüber hinaus ist aufgrund der hohen Anzahl an Behandlungswechslern von Placebo zu Ivosidenib der Treatment-Policy-Ansatz hier nicht erfüllt, da davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm – anders als im Ivosidenib-Arm – nicht frei in der Wahl einer nachfolgenden Krebstherapie waren.

³⁾ Primärer Endpunkt, wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

⁴⁾ Informative Zensurierung bei Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Für einen Einschluss in die Studie ClarIDHy wurden 231 Personen gescreent und 187 Personen randomisiert, 2 davon nach dem Datenschnitt vom 31.01.2019 (beide in den Ivosidenib-Arm). Die Analysepopulationen für den Datenschnitt vom 31.05.2020 und den Datenbankschluss vom 21.06.2021 unterscheiden sich nicht.

Tabelle 9 stellt Angaben zum Studienfluss der Teilnehmenden sowie zum Behandlungsstatus für den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt vom 31.05.2020 dar.

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.05.2020

Studie ClarIDHy	Ivosidenib+BSC N = 126	Placebo+BSC N = 61
<i>Analysepopulation, n (%)</i>		
Intention-to-treat Population (ITT) ¹⁾	126 (100)	61 (100)
Safety Population (SAS) ¹⁾	123 (97,6)	59 (96,7)
<i>Studienmedikation nicht erhalten, n (%)²⁾</i>	3 (2,4)	2 (3,3)
<i>Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)</i>	115 (93,3) ³⁾	59 (100)
Aufgrund von:		
UE	8 (6,5)	4 (6,8)
Krankheitsprogression	92 (74,8)	51 (86,4)
Wunsch der Patientin / des Patienten	6 (4,9)	2 (3,4)
Tod	5 (4,1)	0
Entzug der Einverständniserklärung	2 (1,6)	1 (1,7)
Andere	2 (1,6)	1 (1,7)
<i>Abbruch der Teilnahme an der Studie, n (%)</i>	102 (81,0)	52 (85,2)
Aufgrund von		
Tod	93 (73,8) ⁴⁾	43 (70,5) ⁴⁾
Entzug der Einverständniserklärung	8 (6,3)	9 (14,8)
Lost to Follow-up	1 (0,8)	0
<i>Mediane Behandlungsdauer, Monate (min; max)⁵⁾</i>	2,8 (0,1; 34,4)	1,6 (0,0; 6,9)
<i>Teilnehmende mit Behandlungsdauer, n (%)³⁾</i>		
< 1 Monat	16 (13,0)	11 (18,6)
≥ 1 Monat	107 (87,0)	48 (81,4)
≥ 3 Monate	59 (48,0)	10 (16,9)
≥ 6 Monate	46 (37,4)	2 (3,4)
≥ 9 Monate	29 (23,6)	0
≥ 12 Monate	19 (15,4)	0
≥ 18 Monate	11 (8,9)	0
≥ 24 Monate	5 (4,1)	0
<i>Behandlungswechsel zu Ivosidenib (COS-Analysepopulation), n (%)</i>	--	43 (75,0)
<i>Mediane Zeit bis zum Behandlungswechsel, Monate (min; max)</i>	--	n = 43 2,4 (0,7; 7,0)
<i>Mediane Behandlungsdauer nach Behandlungswechsel, Monate (min; max)</i>	--	n = 43 2,7 (0,3; 29,8)
<i>Weitere Antikrebstherapie während der Studienmedikation, n (%)</i>	0	0

Studie ClarIDHy	Ivosidenib+BSC N = 126	Placebo+BSC N = 61
<i>Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)</i>		
Endpunkt PFS (ergänzend dargestellt) ⁶⁾	2,6 (0,0; 21,1)	3,1 (0,0; 16,3)
Endpunkt Gesamtüberleben ⁷⁾	9,7 (0,5; 35,5)	7,5 (0,4; 33,1)
Endpunkt UE ⁸⁾	3,4 (0,1; 34,1)	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden.

²⁾ Gründe dafür waren: prüfärztliche Entscheidung aufgrund von Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (N = 2); Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt (N = 3).

³⁾ Prozentualer Anteil bezogen auf die SAS-Population (Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden)

⁴⁾ Diese Angaben sind den Tabellen und Abbildungen zur Disposition der Teilnehmenden zu den einzelnen Datenschnitten im Dossier und im Studienbericht entnommen. Die hier aufgeführte Anzahl an Todesfällen (N = 136 in beiden Gruppen zusammen) entspricht nicht der vordefinierten Anzahl von N = 150 Todesfällen, die den 2. Datenschnitt veranlassen sollte, und welche auch in den Ergebnistabellen aufgeführt ist (vgl. Tabelle 12). Es ist unklar, ob die weiteren N = 14 in den Analysen berücksichtigten Todesfälle unter den Personen erfolgten, welche ihre Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme zurückgezogen hatten, wengleich im Studienprotokoll vorgesehen war, dass bei diesen Personen keine weiteren Follow-up-Erhebungen stattfinden sollten.

⁵⁾ Für den Placebo-Arm ist die Behandlungsdauer unter Placebo angegeben.

⁶⁾ Die Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für diesen Endpunkt beziehen sich auf den Datenschnitt vom 31.01.2019, da das PFS zu späteren Datenschnitten nicht mehr ausgewertet wurde. 2 Personen wurden erst nach diesem Datenschnitt randomisiert.

⁷⁾ Zum Datenschnitt vom 31.05.2020, ITT-Population. Die Beobachtungsdauer im Placebo-Arm umfasst für diesen Endpunkt auch die Zeit nach Crossover.

⁸⁾ Zum Datenschnitt vom 31.05.2020, SAS-Population. Da die mediane Behandlungsdauer mit Placebo im Placebo-Arm bei 1,6 Monaten lag und nach einer Krankheitsprogression eine Entblindung mit anschließendem Behandlungswechsel möglich war, wird davon ausgegangen, dass die in den Studienunterlagen angegebene mediane Beobachtungsdauer (4,2 Monate; min. 0,4; max. 32,7) die Zeit nach Behandlungswechsel mit umfasst. Angaben zur Beobachtungsdauer im Placebo-Arm vor Behandlungswechsel werden nicht gemacht.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; COS: Crossover; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; PFS: Progressionsfreies Überleben; SAS: Sicherheits-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 10 dargestellt. Es zeigte sich ein leichter Unterschied im Anteil der Teilnehmenden mit einem ECOG-PS von 1 zum Studieneinschluss zwischen den Studienarmen (8,5 %). Darüber hinaus bestand die Studienpopulation zu über 90 % aus Personen mit einem intrahepatischen Cholangiokarzinom.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation ClarIDHy, ITT-Population, Datenschnitt vom 31.05.2020

Studie ClarIDHy	Ivosidenib+BSC N = 126	Placebo+BSC N = 61
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	60,3 (11,0)	62,9 (10,4)
Median (min; max)	61 (33; 80)	63 (40; 83)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
< 65	79 (62,7)	36 (59,0)
≥ 65	47 (37,3)	25 (41,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	44 (34,9)	24 (39,3)
Weiblich	82 (65,1)	37 (60,7)

Studie ClarIDHy	Ivosidenib+BSC N = 126	Placebo+BSC N = 61
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Kaukasisch/weiß	71 (56,3)	35 (57,4)
Asiatisch	15 (11,9)	8 (13,1)
Andere	5 (4,0)	1 (1,6)
Fehlende Angaben	35 (27,8)	17 (27,9)
<i>Region, n (%)</i>		
Westeuropa	34 (27,0)	16 (26,2)
Nordamerika	85 (67,5)	40 (65,6)
Asien/Pazifik	7 (5,6)	5 (8,2)
<i>BMI, Median (min; max)</i>	25,5 (15,2; 51,0)	26,0 (15,2; 41,5)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
0	50 (39,7)	19 (31,1)
1	75 (59,5)	41 (67,2)
2	0	1 (1,6) ¹⁾
3	1 (0,8) ¹⁾	0
<i>Anzahl an Vortherapien zu Studienbeginn, n (%)</i>		
1	66 (52,4)	33 (54,1)
2	60 (47,6)	28 (45,9)
<i>Subtyp IDH1-Mutation, n (%)</i>		
R132C	86 (68,3)	45 (73,8)
R132G	17 (13,5)	6 (9,8)
R132H	0	2 (3,3)
R132L	21 (16,7)	7 (11,5)
R132S	2 (1,6)	1 (1,6)
<i>Cholangiokarzinomtyp bei Diagnose, n (%)</i>		
Intrahepatisch	113 (89,7)	58 (95,1)
Extrahepatisch	1 (0,8)	1 (1,6)
Perihilär	4 (3,2)	0
Unbekannt	8 (6,3)	2 (3,3)
<i>Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn, n (%)</i>		
Lokal fortgeschritten	9 (7,1)	5 (8,2)
Metastatisch	117 (92,9)	56 (91,8)
<i>Leberzirrhose zu Studienbeginn, n (%)</i>		
Ja	6 (4,8)	3 (4,9)
Hepatitis B	1 (0,8)	0
Hepatitis C	0	1 (1,6)
Alkohol	1 (0,8)	0
Andere	4 (3,2)	2 (3,3)
Nein	120 (95,2)	58 (95,1)
<i>Vorhandensein eines Gallengangsstents zu Studienbeginn, n (%)</i>		
Ja	13 (10,3)	7 (11,5)
Nein	113 (89,7)	54 (88,5)
<i>Aszites zu Studienbeginn, n (%)</i>		
Ja	34 (27,0)	13 (21,3)
Nein	92 (73,0)	48 (78,7)

Studie ClarIDHy	Ivosidenib+BSC N = 126	Placebo+BSC N = 61
<i>Aszites im Zusammenhang mit dem Cholangiokarzinom innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)</i>		
Ja	37 (29,4)	13 (21,3)
Nein	89 (70,6)	48 (78,7)
<i>Parazentese innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)</i>	11 (8,7)	5 (8,2)
<i>Pleuraerguss im Zusammenhang mit dem Cholangiokarzinom innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)</i>		
Ja	13 (10,3)	7 (11,5)
Nein	113 (89,7)	54 (88,5)
<i>Thorakozentese innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)</i>	2 (1,6)	1 (1,6)
<i>Krankheitsdauer in Jahren, Mittelwert (SD) oder Median (min; max)</i>		
Zeit ab Diagnose bis Randomisierung	k. A.	k. A.

¹⁾ Beim Screening hatten diese 2 Personen einen ECOG-PS von 1.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie ClarIDHy dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie ClarIDHy dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Folgetherapien

Tabelle 11: Folgetherapien, Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.05.2020¹⁾

Studie ClarIDHy	Ivosidenib+BSC N = 126	Placebo+BSC N = 61
<i>Erhalt einer Folgetherapie, n (%)</i>	49 (38,9)	15 (24,6)
<i>Erhalt einer Folgetherapie nach Crossover, n (%)</i>	--	14 (32,6) ²⁾
<i>Anzahl an Folgetherapien, Median (min; max)</i>	1 (1; 4)	1 (1; 4)
<i>Art der Folgetherapien, n (%)</i>		
Chemotherapie	39 (31,0)	11 (18,0)
Folfox	11 (8,7)	5 (8,2)
Folfiri	9 (7,1)	1 (1,6)
Anderer 5-FU-haltige Behandlung oder Capecitabin	7 (5,6)	2 (3,3)
Gemcitabine	3 (2,4)	0
Gemcitabine + Platin	15 (11,9)	1 (1,6)
Anderer Gemcitabine basierter	5 (4,0)	3 (4,9)
Immunotherapie	10 (7,9)	3 (4,9)
Anderer Prüfpräparat	11 (8,7)	4 (6,6)
Anderer Targeted-Therapie	11 (8,7)	4 (6,6)

¹⁾ Diese Angaben finden sich nicht im Studienbericht, sondern sind dem Dossier des pU entnommen.

²⁾ Die Prozentangabe ist bezogen auf die Placebo-Gruppe nach Crossover zu Ivosidenib (N = 43).

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Der 2. Datenschnitt wurde wie vorgesehen beim Eintreten von 150 Todesfällen durchgeführt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich zum 2. Datenschnitt vom 31.05.2020 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Zu diesem Zeitpunkt waren 43 (70,5 %) der Teilnehmenden im Placebo-Arm zu einer Behandlung mit Ivosidenib gewechselt.

Tabelle 12: Gesamtüberleben, Studie ClarIDHy, ITT-Population, Datenschnitt vom 31.05.2020

Studie ClarIDHy Gesamtüberleben	Ivosidenib+BSC N = 126	Placebo+BSC N = 61
Tod, n (%) ¹⁾	100 (79,4)	50 (82,0)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max) ²⁾	9,66 (0,5; 35,5)	7,46 (0,4; 33,1)
Medianes Überleben in Monaten [95%-KI] ³⁾	10,3 [7,8; 12,4]	7,5 [4,8; 11,1]
Zensierungen, n (%) ⁴⁾		
Weiterhin Teilnahme an der Studie	24 (19,0)	9 (14,8)
Entzug der Einverständniserklärung	2 (1,6) ⁵⁾	2 (3,3) ⁵⁾
HR [95%-KI] ⁶⁾ p-Wert ⁷⁾		0,79 [0,56; 1,12] 0,19
KM-Schätzer Gesamtüberlebensrate, %		
Monat 3	83,3	73,8
Monat 12	42,9	35,8
Monat 24	20,7	15,0

¹⁾ Die Analyse des Gesamtüberlebens umfasst alle Daten, einschließlich der Daten nach dem Crossover.

²⁾ Nach radiologisch bestätigter Krankheitsprogression konnte auf prüfärztlichen Antrag eine Entblindung erfolgen. Eine getrennte Darstellung der verblindeten und unverblindeten Beobachtungszeiten ist in den Studienunterlagen nicht enthalten.

³⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer- und-Crowley-Methode mit Log-log-Transformation analysiert.

⁴⁾ Laut Studienprotokoll und SAP wurden Personen, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse kein Todesfall dokumentiert war, an dem Tag zensiert, an dem bekannt war, dass die Person zuletzt am Leben war, oder am Tag des Datenschnitts, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher lag. Laut Dossier des pU wurden darüber hinaus Personen, die eine neue Antikrebstherapie begannen, am Tag der neuen Antikrebstherapie zensiert. Da der Start einer neuen Antikrebstherapie nicht als Zensierungsgrund aufgeführt ist, wird davon ausgegangen, dass diese Zensierung für diesen Endpunkt nicht vorgenommen wurde.

⁵⁾ Die Angabe entstammt den Ergebnistabellen zum Endpunkt Gesamtüberleben. Sie stimmt nicht mit den Angaben im Dossier zur Disposition der Teilnehmenden zum 2. Datenschnitt vom 31.05.2020 überein. Hier werden im Ivosidenib-Arm N = 8 und im Placebo-Arm N = 9 Teilnehmende aufgeführt, die ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurückgezogen hatten.

⁶⁾ HR und das 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

⁷⁾ p-Wert aus Log-Rank-Test (zweiseitige Testung); stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium. Abweichend vom SAP und den Studienunterlagen stellt das pU im Dossier den p-Wert einer zweiseitigen Testung dar. Präspezifiziert war eine einseitige Testung, wobei das Signifikanzniveau auf 0,025 festgelegt wurde.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; pU: pharmazeutisches Unternehmen; SAP: Statistischer Analyseplan.

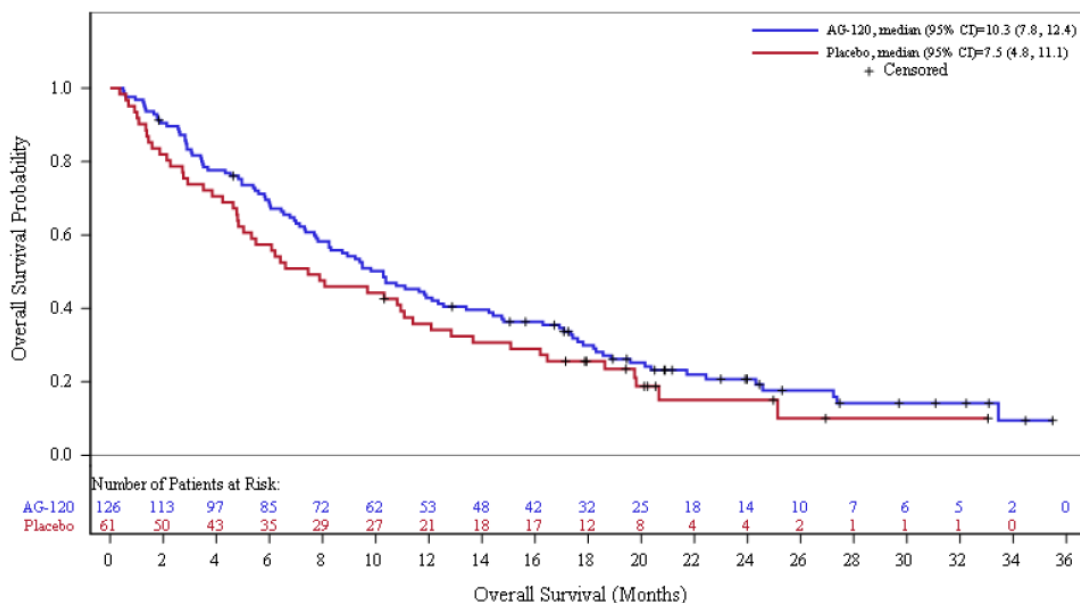


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.05.2020 (Quelle: Dossier des pU [11])

Die mit dem Dossier eingereichten Analysen zum Datenbankschluss am 21.06.2021 weisen nur geringfügig abweichende Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für diesen Endpunkt auf (2 weitere Todesfälle wurden im Ivosidenib-Arm dokumentiert und 1 weiterer im Placebo-Arm).

Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal für das Merkmal Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zu Studienbeginn berichtet ($p = 0,0315$). Ein statistisch signifikanter Effekt der Behandlung zeigte sich lediglich in der Subgruppe der Teilnehmenden mit initialem ECOG-PS von 0 (s. Tabelle 13).

In der Subgruppe mit einem ECOG-PS von ≥ 1 ist zu beachten, dass die Kaplan-Meier-Kurven sich nach ungefähr der Hälfte der Beobachtungsdauer kreuzen, sodass eine Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme wahrscheinlich ist (Abbildung 3). Allerdings liegen die Kurven nicht weit auseinander, sodass ein zufälliges Kreuzen durch Schwankungen um ein HR von 1 nicht ausgeschlossen werden kann.

Statistisch signifikante Interaktionen zwischen Behandlung und anderen Subgruppenmerkmalen wurden nicht gefunden.

Tabelle 13: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie ClarIDHy, ITT-Population, Datenschnitt vom 31.05.2020

Studie ClarIDHy Gesamtüberleben	Ivosidenib+BSC N = 126	Placebo+BSC N = 61
ECOG-PS 0, n (%)	50 (39,7)	19 (31,1)
Tod, n (%) ¹⁾	32 (64,0)	16 (84,2)
Medianes Überleben in Monaten [95%-KI] ²⁾	18,9 [14,8; 27,2]	12,1 [8,1; 16,2]
HR [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾		0,46 [0,25; 0,86] 0,012

Studie ClarIDHy Gesamtüberleben	Ivosidenib+BSC N = 126	Placebo+BSC N = 61
ECOG-PS ≥ 1 ⁵⁾ , n (%)	76 (60,3)	42 (68,8)
Tod, n (%) ¹⁾	68 (89,5)	34 (81,0)
Medianes Überleben in Monaten [95%-KI] ²⁾	6,9 [5,0; 8,2]	5,4 [2,8; 7,5]
HR [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾	1,11 [0,73; 1,69] 0,62	

¹⁾ Die Analyse des Gesamtüberlebens umfasst alle Daten, einschließlich der Daten nach dem Crossover.

²⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer-und-Crowley-Methode mit Log-log-Transformation analysiert.

³⁾ HR und das 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.

⁴⁾ p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.

⁵⁾ 2 Personen hatten beim Screening einen ECOG-PS von 1 und zu Studienbeginn einen ECOG-PS von > 1.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier.

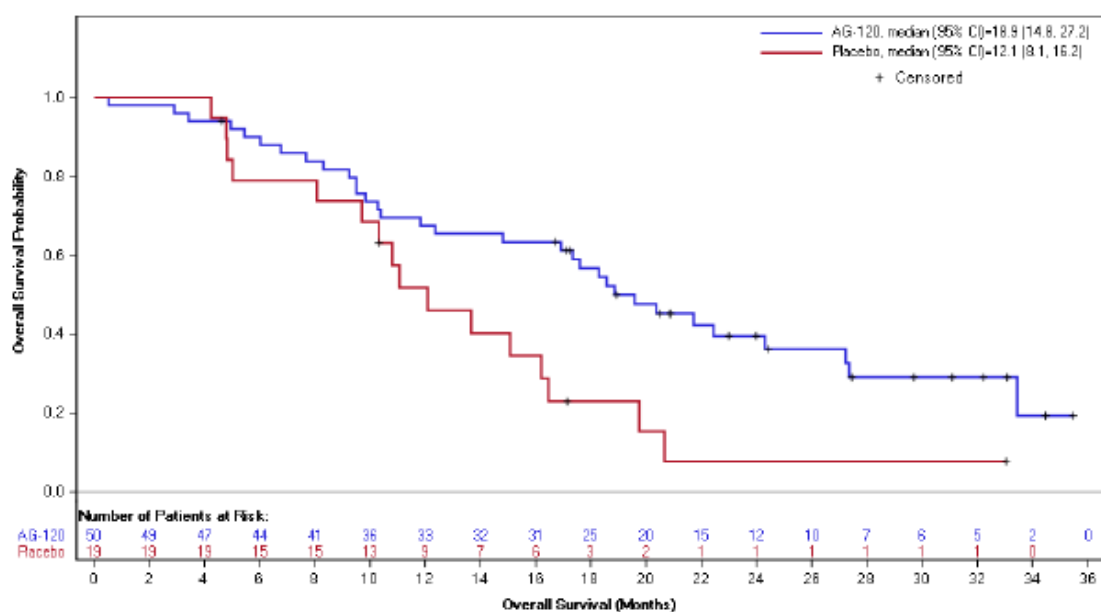


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Subgruppe ECOG-PS zu Studienbeginn (0) der Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.05.2020 (Quelle: Dossier des pU [11])

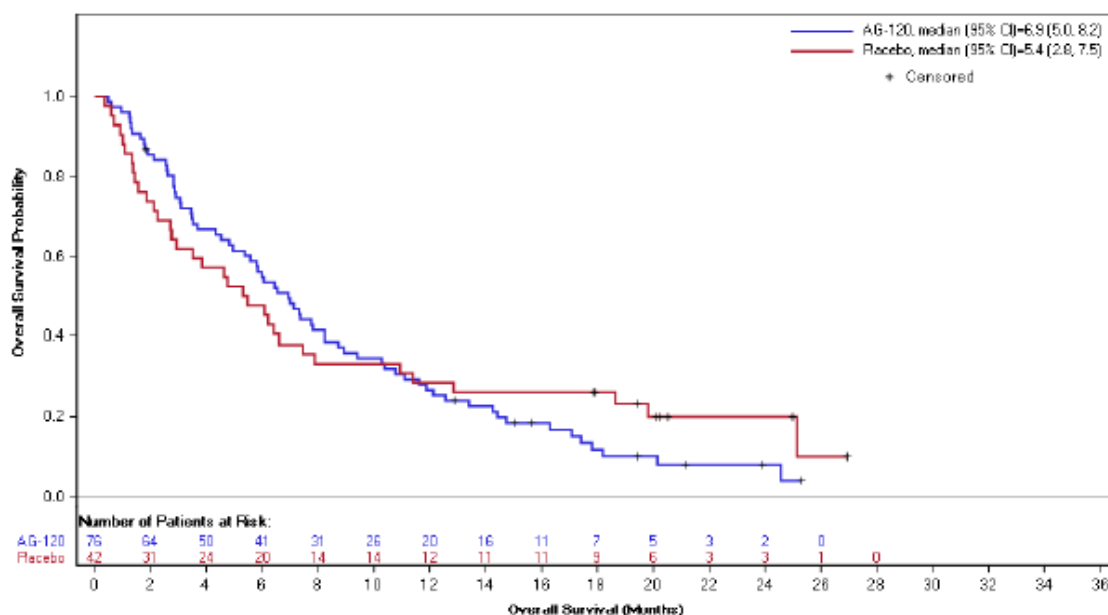


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Monate) in der Subgruppe ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 1) der Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.05.2020 (Quelle: Dossier des pU [11])

3.3 Morbidität

Daten zur Morbidität werden aufgrund fehlender Patientenrelevanz oder geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt (s. Tabelle 5). Der primäre Endpunkt der Studie ClarIDHy, das Progressionsfreie Überleben, wurde als nicht patientenrelevant eingestuft, daher erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend im Anhang (s. Tabelle 20).

3.4 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht berücksichtigt (s. Tabelle 5).

3.5 Sicherheit

Die Ergebnisse zu den UE, die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder sich bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verschlimmerten, werden in den folgenden Tabellen anhand der Sicherheitspopulation dargestellt. Die SUE können ferner solche Ereignisse beinhalten, welche > 28 Tage nach der Behandlung auftraten und durch eine Prüferin oder einen Prüfer als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wurden.

Für die Placebo-Gruppe werden nur Ergebnisse bis zum Behandlungswechsel in eine Ivosidenib-Behandlung dargestellt.

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen wurden vom pU für das Dossier Ereigniszeitanalysen durchgeführt für die Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Hierbei wurden alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib zensiert. Die mediane Beobachtungsdauer im Ivosidenib-Arm betrug 3,4 Monate (Minimum 0,1 Monate

und Maximum 34,1 Monate). Für den Placebo-Arm wird eine mediane Beobachtungsdauer von 4,2 Monaten angegeben (Minimum 0,4 Monate und Maximum 32,7 Monate). Da die mediane Behandlungsdauer 1,6 Monate betrug (s. Tabelle 9) und nach einem Progressionsereignis eine Entblindung und Behandlungswechsel möglich war, ist davon auszugehen, dass diese Angabe zur medianen Beobachtungszeit auch die Zeit nach Behandlungswechsel (Crossover) umfasst. Angaben zur Beobachtungszeit im Placebo-Arm vor Crossover werden nicht gemacht.

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE, Studie ClarIDHy; Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 31.05.2020^{1), 2)}

Studie ClarIDHy Nebenwirkungen	Ivosidenib+BSC N = 123	Placebo+BSC N = 59	Ivosidenib+BSC vs. Placebo+BSC
Personen mit mindestens einem ...	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{3),4)}	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{3),4)}	HR [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁶⁾
UE (ergänzend dargestellt)	120 (97,6) 0,5 [0,3; 0,5]	57 (96,6) 0,4 [0,3; 0,5]	--
UE CTCAE-Grad ≥ 3	62 (50,4) 7,4 [3,0; 13,4]	22 (37,3) 6,5 [2,6; NE]	1,01 [0,61; 1,67] 0,97
SUE	42 (34,1) 18,8 [8,9; NE]	14 (23,7) NE [NE; NE]	1,00 [0,54; 1,88] 0,99
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	9 (7,3) NE [NE; NE]	5 (8,5) 6,9 [NE; NE]	0,47 [0,14; 1,53] 0,20

¹⁾ Für den Placebo-Arm umfasst die Auswertung alle Ereignisse vor einem möglichen Behandlungswechsel zu Ivosidenib. Im Ivosidenib-Arm war eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation auch nach Krankheitsprogress und anschließender Entblindung möglich. Eine getrennte Darstellung der verblindeten und unverblindeten Beobachtungszeiten ist in den Studienunterlagen nicht enthalten.

²⁾ Die mediane Beobachtungsdauer im Ivosidenib-Arm betrug 3,4 Monate (min. 0,1, max. 34,1). Zur medianen Beobachtungsdauer im Placebo-Arm vor Behandlungswechsel wurde keine Angabe gemacht.

³⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer-und-Crowley-Methode mit Log-log-Transformation analysiert.

⁴⁾ Alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.

⁵⁾ HR und das 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

⁶⁾ p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht schätzbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Die Sicherheitsanalysen sollten unter Nichtberücksichtigung von UE, die mit einer Krankheitsprogression zusammenhängen, wiederholt werden. Diese UE waren definiert als alle Ereignisse der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“. Ein UE dieser SOC-Kategorie trat nicht auf.

Das pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT sind in Tabelle 15 dargestellt.

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der UE nach SOC und PT zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für Dyspnoe und Hyperkalzämie. Bei allen anderen UE gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Auch für die schweren, schwerwiegenden und für die UE von besonderem Interesse ergaben sich keine Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten zwischen den Studienarmen (vgl. Tabelle 16-18).

Tabelle 15: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ im Placebo-Arm oder $\geq 10\%$ und $\geq 1\%$ im Ivosidenib-Arm in der Studie ClarIDHy; Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 31.05.2020^{1), 2)}

Studie ClarIDHy Nebenwirkungen	Ivosidenib+BSC N = 123	Placebo+BSC N = 59	Ivosidenib+BSC vs. Placebo+BSC
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{3),4)}	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{3),4)}	HR [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁶⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	72 (58,5) 2,8 [1,4; 8,7]	28 (47,5) 3,6 [1,4; NE]	1,03 [0,66; 1,61] 0,89
Asthenie	16 (13,0) NE [NE; NE]	8 (13,6) NE [NE; NE]	0,75 [0,32; 1,78] 0,52
Ermüdung	38 (30,9) 15,0 [12,6; NE]	10 (16,9) NE [NE; NE]	1,40 [0,69; 2,86] 0,35
Fieber	17 (13,8) NE [NE; NE]	6 (10,2) NE [NE; NE]	0,91 [0,35; 2,40] 0,85
Ödem peripher	17 (13,8) NE [21,5; NE]	6 (10,2) NE [NE; NE]	1,04 [0,40; 2,70] 0,94
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (35,0) 20,0 [9,5; NE]	16 (27,1) NE [2,9; NE]	0,91 [0,50; 1,65] 0,76
Dyspnoe	13 (10,6) NE [NE; NE]	10 (16,9) NE [NE; NE]	0,28 [0,11; 0,70] 0,003
Husten	31 (25,2) NE [10,0; NE]	5 (8,5) NE [4,6; NE]	1,99 [0,75; 5,25] 0,16
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (22,8) NE [17,8; NE]	5 (8,5) NE [NE; NE]	1,96 [0,75; 5,15] 0,1625
Anämie	22 (17,9) NE [NE; NE]	3 (5,1) NE [NE; NE]	2,47 [0,73; 8,40] 0,13
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	96 (78,0) 0,8 [0,5; 1,4]	38 (64,4) 1,0 [0,5; 1,6]	1,10 [0,75; 1,61] 0,62
Abdominalschmerz	30 (24,4) NE [16,8; NE]	9 (15,3) NE [NE; NE]	1,08 [0,50; 2,33] 0,85
Aszites	28 (22,8) NE [NE; NE]	9 (15,3) NE [5,5; NE]	1,01 [0,46; 2,20] 0,98
Bauch aufgetrieben	14 (11,4)	5 (8,5)	0,89 [0,31; 2,57]

Studie ClarIDHy Nebenwirkungen	Ivosidenib+BSC N = 123	Placebo+BSC N = 59	Ivosidenib+BSC vs. Placebo+BSC
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{3,4)}	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{3,4)}	HR [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁶⁾
	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,82
Diarrhö	43 (35,0) 12,6 [6,4; NE]	10 (16,9) NE [NE; NE]	1,62 [0,80; 3,26] 0,17
Erbrechen	28 (22,8) NE [13,5; NE]	11 (18,6) NE [NE; NE]	0,85 [0,41; 1,75] 0,65
Obstipation	19 (15,4) NE [18,6; NE]	11 (18,6) NE [NE; NE]	0,51 [0,23; 1,14] 0,09
Schmerzen Oberbauch	10 (8,1) NE [NE; NE]	2 (3,4) NE [NE; NE]	1,86 [0,40; 8,72] 0,42
Übelkeit	51 (41,5) 11,1 [6,5; NE]	17 (28,8) NE [5,1; NE]	1,14 [0,65; 2,01] 0,64
Gefäßerkrankungen	22 (17,9) NE [12,9; NE]	5 (8,5) NE [NE; NE]	1,16 [0,42; 3,22] 0,77
Hypertonie	11 (8,9) NE [16,1; NE]	2 (3,4) NE [NE; NE]	1,28 [0,26; 6,30] 0,76
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	39 (31,7) 13,1 [7,1; NE]	10 (16,9) NE [3,6; NE]	1,34 [0,66; 2,72] 0,42
Ausschlag	103 (8,1) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.] --
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	39 (31,7) 11,6 [7,7; NE]	10 (16,9) NE [3,8; NE]	0,99 [0,48; 2,06] 0,98
Leber- und Gallenerkrankungen	19 (15,4) NE [24,7; NE]	3 (5,1) 6,9 [NE; NE]	1,63 [0,46; 5,82] 0,45
Erkrankungen des Nervensystems	38 (30,9) 23,1 [9,3; NE]	10 (16,9) NE [NE; NE]	1,57 [0,77; 3,19] 0,21
Kopfschmerzen	16 (13,0) NE [NE; NE]	4 (6,8) 6,4 [6,4; NE]	1,59 [0,52; 4,88] 0,41
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (10,6) NE [NE; NE]	6 (10,2) NE [NE; NE]	0,64 [0,23; 1,77] 0,38
Psychiatrische Erkrankungen	24 (19,5) NE [NE; NE]	9 (15,3) 6,4 [6,4; NE]	0,94 [0,43; 2,08] 0,88
Schlaflosigkeit	11 (8,9) NE [NE; NE]	3 (5,1) NE [NE; NE]	1,65 [0,46; 5,93] 0,44
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	38 (30,9) 21,7 [9,1; NE]	20 (33,9) NE [2,4; NE]	0,64 [0,37; 1,12] 0,11
Rückenschmerzen	16 (13,0) NE [15,2; NE]	7 (11,9) NE [NE; NE]	0,59 [0,23; 1,52] 0,27
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	57 (46,3) 6,5 [3,3; 15,8]	25 (42,4) 5,6 [1,5; NE]	0,84 [0,52; 1,37] 0,48

Studie ClarIDHy Nebenwirkungen	Ivosidenib+BSC N = 123	Placebo+BSC N = 59	Ivosidenib+BSC vs. Placebo+BSC
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{3,4)}	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{3,4)}	HR [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁶⁾
Appetit vermindert	30 (24,4) 32,1 [15,4; NE]	11 (18,6) NE [NE; NE]	0,92 [0,45; 1,89] 0,82
Hyperkalzämie	3 (2,4) NE [NE; NE]	7 (11,9) NE [NE; NE]	0,17 [0,04; 0,67] 0,004
Hypokaliämie	10 (8,1) NE [NE; NE]	4 (6,8) NE [NE; NE]	0,74 [0,22; 2,48] 0,62
Hyponatriämie	14 (11,4) NE [NE; NE]	7 (11,9) NE [NE; NE]	0,67 [0,26; 1,72] 0,40
Untersuchungen	53 (43,1) 18,5 [3,7; NE]	18 (30,5) NE [2,3; NE]	1,17 [0,68; 2,01] 0,57
Alaninaminotransferase erhöht	11 (8,9) NE [NE; NE]	1 (1,7) NE [NE; NE]	2,54 [0,31; 20,67] 0,37
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (8,9) NE [NE; NE]	6 (10,2) NE [NE; NE]	0,55 [0,20; 1,54] 0,24
Aspartataminotransferase erhöht	14 (11,4) NE [NE; NE]	3 (5,1) NE [NE; NE]	1,24 [0,34; 4,53] 0,75
Bilirubin im Blut erhöht	13 (10,6) NE [NE; NE]	4 (6,8) NE [NE; NE]	0,93 [0,29; 3,05] 0,91
Elektrokardiogramm QT verlängert ⁷⁾	12 (9,8) NE [22,9; NE]	2 (3,4) NE [NE; NE]	2,47 [0,55; 11,21] 0,22
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (9,8) NE [NE; NE]	5 (8,5) NE [NE; NE]	0,44 [0,14; 1,37] 0,15

¹⁾ Anteil Personen mit mindestens einem UE je SOC und PT (Personen wurden nur einmal gezählt pro SOC und PT). Für den Placebo-Arm umfasst die Auswertung alle Ereignisse vor einem möglichen Behandlungswechsel zu Ivosidenib. Im Ivosidenib-Arm war eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation auch nach Krankheitsprogress und anschließender Entblindung möglich. Eine getrennte Darstellung der verblindeten und unverblindeten Beobachtungszeiten ist in den Studienunterlagen nicht enthalten.

²⁾ Die mediane Beobachtungsdauer im Ivosidenib-Arm betrug 3,4 Monate (min. 0,1, max. 34,1). Zur medianen Beobachtungsdauer im Placebo-Arm vor Behandlungswechsel wurde keine Angabe gemacht.

³⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer-und-Crowley-Methode mit Log-log-Transformation analysiert.

⁴⁾ Alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.

⁵⁾ HR und das 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

⁶⁾ p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

⁷⁾ Präspezifiziert als UE von besonderem Interesse

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Preferred Term/s; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 16: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ oder ≥ 10 und $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ClarIDHy; Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 31.05.2020^{1), 2)}

Studie ClarIDHy Nebenwirkungen	Ivosidenib+BSC N = 123	Placebo+BSC N = 59	Ivosidenib+BSC vs. Placebo+BSC
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁶⁾
	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{3),4)}	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{3),4)}	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (6,5) NE [21,5; NE]	3 (5,1) NE [NE; NE]	0,74 [0,19; 2,96] 0,67
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (7,3) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.] --
Anämie	8 (6,5) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.] --
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (18,7) NE [NE; NE]	5 (8,5) NE [NE; NE]	1,53 [0,56; 4,13] 0,40
Aszites	11 (8,9) NE [NE; NE]	4 (6,8) NE [NE; NE]	0,81 [0,24; 2,76] 0,74
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (12,2) NE [16,1; NE]	4 (6,8) NE [NE; NE]	0,96 [0,30; 3,08] 0,95
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (12,2) NE [24,7; NE]	2 (3,4) 6,9 [NE; NE]	1,82 [0,39; 8,49] 0,44
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (12,2) NE [NE; NE]	10 (16,9) 6,5 [6,5; NE]	0,47 [0,20; 1,10] 0,07
Hyponatriämie	7 (5,7) NE [NE; NE]	6 (10,2) NE [NE; NE]	0,41 [0,13; 1,26] 0,11
Hypophosphatämie	4 (3,3) NE [20,0; NE]	3 (5,1) 6,5 [6,5; NE]	0,32 [0,06; 1,71] 0,16
Untersuchungen	16 (13,0) NE [NE; NE]	8 (13,6) NE [4,8; NE]	0,63 [0,26; 1,54] 0,31
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3 (2,4) NE [NE; NE]	3 (5,1) NE [NE; NE]	0,26 [0,05; 1,30] 0,08
Bilirubin im Blut erhöht	7 (5,7) NE [NE; NE]	1 (1,7) NE [NE; NE]	2,25 [0,27; 18,95] 0,45

¹⁾ Anteil Personen mit mindestens einem UE je SOC und PT (Personen wurden nur einmal gezählt pro SOC und PT). Für den Placebo-Arm umfasst die Auswertung alle Ereignisse vor einem möglichen Behandlungswechsel zu Ivosidenib. Im Ivosidenib-Arm war eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation auch nach Krankheitsprogress und anschließender Entblindung möglich. Eine getrennte Darstellung der verblindeten und unverblindeten Beobachtungszeiten ist in den Studienunterlagen nicht enthalten.

²⁾ Die mediane Beobachtungsdauer im Ivosidenib-Arm betrug 3,4 Monate (min. 0,1, max. 34,1). Zur medianen Beobachtungsdauer im Placebo-Arm vor Behandlungswechsel wurde keine Angabe gemacht.

- ³⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer-und-Crowley-Methode mit Log-log-Transformation analysiert.
- ⁴⁾ Alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.
- ⁵⁾ HR und das 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.
- ⁶⁾ p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Preferred Term/s; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: Schwerwiegende UE, die bei $\geq 5\%$ oder $\geq 10\%$ und $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ClarIDHy; Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 31.05.2020^{1), 2)}

Studie ClarIDHy Nebenwirkungen	Ivosidenib+BSC N = 123	Placebo+BSC N = 59	Ivosidenib+BSC vs. Placebo+BSC
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ⁶⁾ p-Wert ⁷⁾
	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{4),5)}	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{4),5)}	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (10,6) NE [NE; NE]	4 (6,8) NE [NE; NE]	1,08 [0,34; 3,47] 0,89
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (9,8) NE [NE; NE]	5 (8,5) NE [NE; NE]	0,61 [0,20; 1,89] 0,39
Leber- und Gallenerkrankungen	13 (10,6) NE [NE; NE]	1 (1,7) NE [NE; NE]	3,61 [0,45; 28,66] 0,19
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (2,4) NE [NE; NE]	4 (6,8) NE [NE; NE]	0,33 [0,07; 1,47] 0,12

¹⁾ Anteil Personen mit mindestens einem UE je SOC und PT (Personen wurden nur einmal gezählt pro SOC und PT). Für den Placebo-Arm umfasst die Auswertung alle Ereignisse vor einem möglichen Behandlungswechsel zu Ivosidenib. Im Ivosidenib-Arm war eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation auch nach Krankheitsprogress und anschließender Entblindung möglich. Eine getrennte Darstellung der verblindeten und unverblindeten Beobachtungszeiten ist in den Studienunterlagen nicht enthalten.

²⁾ Die mediane Beobachtungsdauer im Ivosidenib-Arm betrug 3,4 Monate (min. 0,1, max. 34,1). Zur medianen Beobachtungsdauer im Placebo-Arm vor Behandlungswechsel wurde keine Angabe gemacht.

³⁾ Es traten keine PT mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ auf.

⁴⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer-und-Crowley-Methode mit Log-log-Transformation analysiert.

⁵⁾ Alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.

⁶⁾ HR und das 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

⁷⁾ p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: nicht schätzbar; PT: Preferred Term/s; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 18: UE von besonderem Interesse¹⁾ in der Studie ClarIDHy; Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 31.05.2020²⁾

Studie ClarIDHy Nebenwirkungen	Ivosidenib+BSC N = 123	Placebo+BSC N = 59	Ivosidenib+BSC vs. Placebo+BSC
Preferred Term	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{4),5)}	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten [95%-KI] ^{4),5)}	HR [95%-KI] ⁶⁾ p-Wert ⁷⁾
Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert³⁾			
Unabhängig vom Schweregrad	12 (9,8) NE [22,9; NE]	2 (3,4) NE [NE; NE]	2,47 [0,55; 11,21] 0,22
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	2 (1,6) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.] --
SUE	1 (0,8) NE [NE; NE]	0 (0,0) NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.] --

¹⁾ Soweit noch nicht in Tabelle 15 und Tabelle 16 aufgeführt: seltene PT

²⁾ Anteil Personen mit mindestens einem UE je PT (Personen wurden nur einmal gezählt pro PT). Für den Placebo-Arm umfasst die Auswertung alle Ereignisse vor einem möglichen Behandlungswechsel zu Ivosidenib. Im Ivosidenib-Arm war eine Weiterbehandlung mit der Studienmedikation auch nach Krankheitsprogress und anschließender Entblindung möglich. Eine getrennte Darstellung der verblindeten und unverblindeten Beobachtungszeiten ist in den Studienunterlagen nicht enthalten.

³⁾ Präspezifiziert im SAP und Studienprotokoll

⁴⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer-und-Crowley-Methode mit Log-log-Transformation analysiert.

⁵⁾ Alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib wurden zensiert. Weitere Zensierungsgründe sind nicht aufgeführt.

⁶⁾ HR und das 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

⁷⁾ p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Preferred Term/s; SAP: statistischer Analyseplan; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Die mit dem Dossier eingereichten Analysen zum Datenbankschluss am 21.06.2021 weisen nur geringfügig abweichende Ergebnisse für den Endpunkt auf (es wurde 1 weiteres SUE im Ivosidenib-Arm dokumentiert).

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ivosidenib

Die vorliegende Nutzenbewertung von Ivosidenib (Tibsovo®) adressiert das zugelassene Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinoms mit einer IDH1-R132-Mutation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind.

Die Zulassung basiert auf der pivotalen Phase-III-Studie AG120-C-005 (ClarIDHy), in die Erwachsene mit einem histologisch bestätigten, nicht-resektablen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit nachgewiesener IDH1-Mutation und mindestens 1 und maximal 2 vorangegangenen systemischen Therapien eingeschlossen wurden.

In die Studie ClarIDHy wurden gemäß Einschlusskriterien ausschließlich Patientinnen und Patienten mit gutem Performance-Status (ECOG-PS 0 oder 1), einer geschätzten Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten sowie adäquater hämatologischer Funktion, Leber- und Nierenfunktion eingeschlossen. Somit wurden eher fittere Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, was der in klinischen Studien üblichen Patientenselektion entspricht. Für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkterem Performance-Status lassen sich keine Aussagen über die Wirksamkeit treffen.

Über 90 % der Patientinnen und Patienten hatten ein intrahepatisches Cholangiokarzinom und über 90 % ein metastasiertes Stadium. Ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Personen hatte 1, die andere Hälfte 2 vorangehende systemische Therapien erhalten.

Die gemäß Fachinformation zugelassene Dosierung 500 mg Ivosidenib einmal täglich oral wurde in der Studie umgesetzt, wobei Dosisreduktionen und -unterbrechungen bei unerwünschten Ereignissen auf individueller Basis gemäß festgelegten Kriterien im Studienprotokoll erlaubt waren. Abweichend von der Fachinformation war in der Studie eine Fortführung der Behandlung mit Ivosidenib auch nach Krankheitsprogression erlaubt, falls die Patientinnen und Patienten einen klinischen Nutzen zeigten. Angaben über die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen nach der ersten dokumentierten Krankheitsprogression eine Ivosidenib-Behandlung fortgeführt worden war, sind dem Dossier nicht zu entnehmen. Allerdings entspricht die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die laut Flow Chart der Studienunterlagen die Studienmedikation aufgrund einer Krankheitsprogression abbrechen (N = 65), ungefähr der Anzahl der Personen mit einer dokumentierten ersten Krankheitsprogression im Endpunkt PFS (N = 64), sodass es plausibel erscheint, dass eine Fortsetzung einer Ivosidenib-Therapie nach Progress nur in Ausnahmefällen stattfand.

Patientinnen und Patienten aus Deutschland nahmen nicht an der Studie teil. Der überwiegende Anteil der Teilnehmenden stammte aus den USA (67 %) und Westeuropa (27 %), sodass von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.2 Design und Methodik der Studie

ClarIDHy ist eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib + Best Supportive Care bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem nicht-resektablen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, das nach 1 bis maximal 2 Vortherapien fortgeschritten ist. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert

nach der Anzahl vorangegangener systemischer Behandlungen (1 vs. 2) im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Ivosidenib + Best Supportive Care und Placebo + Best Supportive Care.

Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase, eine Behandlungsphase, ein Sicherheits-Follow-up und ein Langzeit-Follow-up für das Gesamtüberleben (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 6). Die Studie ist abgeschlossen.

Insgesamt wurden 185 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme (Ivosidenib: N = 124; Placebo: N = 61) randomisiert, stratifiziert für die Anzahl vorheriger Therapien (1 vs. 2). Im Placebo-Arm hatte zu Baseline ein höherer Anteil an Personen einen ECOG-PS von ≥ 1 (68,8 %) im Vergleich zum Ivosidenib-Arm (60,3 %). Da ein besserer Performance-Status mit einer besseren Prognose einhergeht, stellt dies einen potentiellen Nachteil für die Placebo-Gruppe dar. Alle weiteren berichteten Patientencharakteristika zu Baseline waren zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Die Sicherheitspopulation umfasste im Ivosidenib-Arm N = 121 und im Placebo-Arm N = 59 Personen, da 5 Personen keine der Studienmedikation erhalten hatten.

Es waren keine Interimsanalysen geplant. Der erste Datenschnitt am 31.01.2019 erfolgte präspezifiziert ereignisgesteuert nach 131 PFS-Ereignissen. Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die Auswertungen zum 2. Datenschnitt herangezogen, welcher präspezifiziert ereignisgesteuert nach 150 Todesfällen zum 31.05.2020 erfolgte. Das Studienprotokoll sah eine Beendigung der Studie zu diesem Zeitpunkt vor. Das pU legt weitere Auswertungen für den Datenbankschluss am 21.06.2021 vor. Die Weiterführung der Studie sowie das Datum des Datenbankschlusses waren nicht präspezifiziert und es ist nicht ersichtlich, dass sie auf Wunsch einer Zulassungsbehörde erfolgten. Eine ergebnisgesteuerte Wahl des Zeitpunkts des Studienendes kann nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus bestehen Zweifel an der protokollgemäßen Fortführung der Follow-up-Erhebungen (siehe Abschnitt 2.4), daher wird der Datenbankschluss für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

In ClarIDHy wurde die Behandlung in den Studienarmen zunächst doppelblind durchgeführt. Nach einer von einem unabhängigen radiologischen Zentrum bestätigten Krankheitsprogression konnte die Verblindung auf prüfärztlichen Antrag in Absprache mit dem Sponsor der Studie aufgehoben werden. Patientinnen und Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt entweder die Studienbehandlung abbrechen oder in eine offene Behandlung übergehen: Teilnehmende im Placebo-Arm konnten in eine Behandlung mit Ivosidenib wechseln. Teilnehmende im Ivosidenib-Arm konnten, sofern sie einen klinischen Nutzen zeigten, die Ivosidenib-Behandlung fortsetzen.

Zum 1. Datenschnitt vom 31.01.2019 waren N = 35 Teilnehmende (57 %) aus dem Placebo-Arm in eine Ivosidenib-Behandlung gewechselt und zum 2. Datenschnitt vom 31.05.2020 N = 43 Teilnehmende (70,5 %). Es ist nicht dargestellt, wie viele Personen aus dem Ivosidenib-Arm nach der ersten dokumentierten Krankheitsprogression Ivosidenib weiter erhielten. Wie im vorherigen Abschnitt dargestellt, scheint es plausibel, dass eine Weiterbehandlung eher in Ausnahmefällen stattgefunden hat.

Im Ivosidenib-Arm erhielten 19 Patientinnen und Patienten (38,9 %) eine Folgetherapie, während dies nur bei 15 (24,6 %) der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm der Fall war. In 14 Fällen erfolgte die Folgetherapie nach Behandlungswechsel zu Ivosidenib, sodass nur 1 Person als erste Folgetherapie nach Placebo eine andere Therapie als Ivosidenib erhielt. Daraus lässt sich eine Ungleichbehandlung der beiden Studienarme in Bezug auf die Wahl der Folgetherapien ableiten, somit ist der Treatment-Policy-Ansatz nicht erfüllt.

Dem im Rahmen eines Beratungsgesprächs 2021 erteilten Rat der EMA, anstelle des PFS das OS als primären Endpunkt festzulegen und in der Kontrollgruppe eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes, um die klinische Relevanz zu erhöhen, die Rekrutierung zu erleichtern und das optionale Crossover zu vermeiden, war das pU nicht gefolgt [7].

Das Studienprotokoll sah ferner vor, dass der Sponsor die Studie vollständig entblindet nach Veröffentlichung der Ergebnisse zum primären Endpunkt PFS. Dieses Entblindungsszenario ist allerdings in den Studienunterlagen nicht beschrieben, sodass davon ausgegangen wird, dass eine vollständige Aufhebung der Verblindung für alle Studienteilnehmenden durch den Sponsor nicht zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Ergebnisse [1] erfolgt ist.

Bei einer medianen Ereigniszeit bis zur ersten Krankheitsprogression von unter 3 Monaten und einem hohen Anteil an Krankheitsprogressionen, nach denen eine Entblindung erfolgen konnte (über 50 % der Patientinnen und Patienten im Ivosidenib-Arm und über 70 % im Placebo-Arm hatten einen Progress zum ersten Datenschnitt vom 31.01.2019), ist ein großer Teil der Nachbeobachtungszeit der Studie unverblindet erfolgt. Der tatsächliche Anteil an Entblindungen und der Anteil verblindeter und unverblindeter Beobachtungszeit ist nicht berichtet.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 2,8 Monate im Ivosidenib-Arm (maximal 34 Monate) und 1,6 Monate im Placebo-Arm (maximal 7 Monate). Zum 2. Datenschnitt vom 31.05.2020 hatten 95 % im Ivosidenib-Arm und 100 % im Placebo-Arm die Studienbehandlung abgebrochen und über 70 % waren verstorben.

Der hohe Anteil an Behandlungswechslern aus dem Placebo-Arm in die Ivosidenib-Behandlung führt insgesamt zu einem hohen Verzerrungspotential.

4.3 Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivosidenib+BSC und Placebo+BSC vor.

Es handelt sich um einen objektiven Endpunkt und die Auswertung erfolgte nach ITT-Prinzip. Aufgrund des hohen Anteils an Behandlungswechslern im Placebo-Arm (> 70 %) wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Die Subgruppen-Analysen ergaben keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Behandlungsarm und den Merkmalen Alter, Geschlecht, Anzahl vorheriger Therapielinien, dem Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn, der Lokalisation der Erkrankung sowie der geographischen Region. Einzig für den ECOG-PS wurde eine statistisch signifikante Interaktion gefunden. Ein statistisch signifikanter Effekt der Behandlung zeigte sich lediglich in der Subgruppe der Teilnehmenden mit initialem ECOG-PS von 0.

Für den Endpunkt Sicherheit konnte keine signifikante Interaktion zwischen Behandlungsarm und ECOG-PS-Status gefunden werden. Weitere Endpunkte konnten für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Daher wird nicht beurteilt, ob eine Effektmodifikation für dieses Subgruppenmerkmal auch bei anderen Endpunkten besteht.

Insgesamt 69 (37 %) der Patientinnen und Patienten in der Studie hatten zu Beginn einen ECOG-PS-Status von 0. Die Relevanz dieser Gruppe in der Versorgung ist unklar.

4.4 Morbidität

In der Kategorie „Morbidität“ liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vor. Das PFS wird als nicht patientenrelevant eingestuft und hier ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt handelt. Die verschiedenen Indikatoren für das Tumoransprechen werden als nicht patientenrelevant eingestuft. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte können die Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden.

4.5 Lebensqualität

In der Kategorie „Lebensqualität“ liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vor. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte können die Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden.

4.6 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse wurden ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 28 (\pm 2) Tage nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer wurden für den Endpunkt Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Dabei wurden Teilnehmende aus dem Placebo-Arm zum Zeitpunkt eines Crossovers in die Ivosidenib-Behandlung zensiert. Weitere Angaben zu den Zensierungsgründen werden nicht gemacht.

In beiden Studienarmen hatten fast alle Studienteilnehmenden (> 95 %) mindestens ein UE. Schwere und schwerwiegende UE traten bei weniger als der Hälfte der Patientinnen und Patienten auf und weniger als 10 % hatten ein UE, welches zum Therapieabbruch führte.

In den post-hoc berechneten unstratifizierten Ereigniszeitanalysen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gesamtraten der UE zwischen den beiden Studienarmen.

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der UE von besonderem Interesse ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Behandlung mit Ivosidenib+BSC im Vergleich zur Behandlung mit Placebo+BSC.

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der UE nach SOC und PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die UE Hyperkalzämie (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,67], p-Wert: 0,0041) und Dyspnoe (HR [95%-KI]: 0,28 [0,11; 0,70], p-Wert: 0,0038). Für diese UE lagen jedoch keine schweren oder schwerwiegenden UE mit einer Häufigkeit von > 5 % vor.

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE möglicherweise Symptome oder das Fortschreiten der Grunderkrankung umfassen, wie z. B. Aszites. Von daher ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.

Das Verzerrungspotential wird aufgrund der informativen Zensierung bei Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib als hoch eingestuft.

Insgesamt stuft die EMA das Sicherheitsprofil von Ivosidenib auf Basis der pivotalen Studie ClarIDHy und der supportiven Studie (nicht Teil der Nutzenbewertung) als günstig mit einer überschaubaren Toxizität ein.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Ivosidenib ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind [12].

Die Nutzenbewertung von Ivosidenib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie AG120-C-005 (ClarIDHy). Es handelt sich bei der Studie ClarIDHy um eine multizentrische, zweiarmlige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem nicht-resektablen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, das nach 1 bis maximal 2 Vortherapien fortgeschritten ist.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie ClarIDHy werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Ivosidenib+BSC ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ClarIDHy

Studie ClarIDHy Darstellung der Ergebnisse	Ivosidenib+BSC N = 126		Placebo+BSC N = 61		Ivosidenib+BSC vs. Placebo+BSC HR [95%-KI]; p-Wert	Effekt
	N ¹⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)		
Mortalität						
Gesamtüberleben	126	10,3 [7,8; 12,4] 100 (79,4)	61	7,5 [4,8; 11,1] 50 (82,0)	0,79 [0,56; 1,12] 0,19	\leftrightarrow
Sicherheit²⁾						
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)	123	7,4 [3,0; 13,4] 62 (50,4)	59	6,5 [2,6; NE] 22 (37,3)	1,01 [0,61; 1,67] 0,97	\leftrightarrow
SUE	123	18,8 [8,9; NE] 42 (34,1)	59	NE [NE; NE] 14 (23,7)	1,00 [0,54; 1,88] 0,99	\leftrightarrow
Therapieabbruch aufgrund von UE	123	NE [NE; NE] 9 (7,3)	59	6,9 [NE; NE] 5 (8,5)	0,47 [0,14; 1,53] 0,20	\leftrightarrow

¹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

²⁾ Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Für den Placebo-Arm erfolgte eine Zensurierung bei Behandlungswechsel. Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht schätzbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al.** Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2020;21(6):796-807.
2. **Agios Pharmaceuticals.** A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of AG-120 in previously treated subjects with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation (AG120-C-005): clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
3. **Agios Pharmaceuticals.** A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of AG-120 in previously treated subjects with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation (AG120-C-005): clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2021.
4. **Agios Pharmaceuticals.** A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of AG-120 in previously treated subjects with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation (AG120-C-005): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
5. Correction to *Lancet Oncol* 2020; 21: 796–807. *The Lancet Oncology* 2020;21(10):e462.
6. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-247.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Tibsovo (Ivosidenib): European public assessment report EMEA/H/C/005936/0000 [online]. 23.02.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 02.08.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. **Institut de Recherches Internationales Servier.** A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of AG-120 in previously treated subjects with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation (AG120-C-005): clinical study report – second addendum [unveröffentlicht]. 2022.
9. **Institut de Recherches Internationales Servier.** A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of AG-120 in previously treated subjects with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation (AG120-C-005): study protocol version 7.0 [unveröffentlicht]. 2021.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Treatment Switching in onkologischen Studien; Auftrag GA14-04, Version 1.0 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 20.09.2023]. (IQWiG-Berichte; Band 678). URL: https://www.iqwig.de/download/ga14-04_treatment-switching-in-onkologischen-studien_arbeitspapier_v1-0.pdf.
11. **Servier Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ivosidenib (Tibsovo); Modul 4B: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 13.07.2023.

12. **Servier Deutschland.** Tibsovo 250 mg Filmtabletten [Fachinformation] [online]. Berlin (GER): 05.2023. [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. **Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al.** Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA oncology* 2021;7(11):1669-1677.

Anhang

Progressionsfreies Überleben (Primärer Endpunkt der Studie ClarIDHy)

In Tabelle 20 sind die Ergebnisse des primären Endpunkts PFS dargestellt. Da der Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft wird, erfolgt die Darstellung lediglich ergänzend. Der Endpunkt wurde ausschließlich zum 1. Datenschnitt analysiert. Dieser erfolgte ereignis-gesteuert nach 131 PFS-Ereignissen.

Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt), Studie ClarIDHy, Datenschnitt vom 31.01.2019¹⁾

Studie ClarIDHy Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt)	Ivosidenib+BSC N = 124 ²⁾	Placebo+BSC N = 61
<i>Ereignis, n (%)</i>		
Krankheitsprogression	76 (61,3)	50 (82,0)
Tod	64 (51,6)	44 (72,1)
	12 (9,7)	6 (9,8)
<i>Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)</i>	2,64 (0,0; 21,1)	3,12 (0,0; 16,3)
<i>Mediane Ereigniszeit in Monaten [95%-KI]³⁾</i>	2,7 [1,6; 4,2]	1,4 [1,4; 1,6]
<i>Zensierungen, n (%)⁴⁾</i>		
Kein dokumentiertes Progressionsereignis oder Tod vor dem Datenschnitt	32 (25,8)	6 (9,8)
Dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod nach einer langen Unterbrechung zwischen Studienvisiten zur Tumorbewertung	5 (4,0)	1 (1,6)
Start einer neuen Antikrebstherapie vor Krankheitsprogression oder Tod ⁵⁾	5 (4,0)	0
Keine Post-Baseline-Studienvisite oder Tod	5 (4,0)	3 (4,9)
Keine dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod vor einem permanenten Studienabbruch	1 (0,8)	1 (1,6)
HR [95%-KI] ⁶⁾ p-Wert ⁷⁾		0,37 [0,25; 0,54] < 0,0001
<i>KM-Schätzer Progressionsfreie Überlebensrate, %</i>		
Monat 3	44,8	12,5
Monat 6	32,0	NE
Monat 9	21,9	NE
Monat 12	21,9	NE

¹⁾ Für den Placebo-Arm umfasst die Auswertung alle Ereignisse vor einem möglichen Behandlungswechsel zu Ivosidenib, welcher erst nach einer Krankheitsprogression erlaubt war. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patientinnen und Patienten zum 1. Datenschnitt vom 31.01.2019. Dies entspricht nicht der ITT-Population der Studie, da nach diesem Datenschnitt 2 weitere Personen randomisiert wurden.

²⁾ Nach dem ersten Datenschnitt wurden noch 2 Personen in die Studie eingeschlossen und randomisiert.

³⁾ Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer-und-Crowley-Methode mit Log-log-Transformation analysiert.

⁴⁾ Teilnehmende, die keine auswertbare Tumorbewertung zu Studienbeginn hatten, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. Teilnehmende, die vor Progression oder Tod eine nicht studienkonforme Antikrebstherapie erhielten, wurden zur letzten auswertbaren Tumorbewertung vor dem Start der neuen Antikrebstherapie zensiert. Teilnehmende ohne Post-Baseline-Assessment, die zum Datenschnitt am Leben waren, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. Teilnehmende, die zum Datenschnitt am Leben waren und keine Progression hatten, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert. Teilnehmende mit Progression oder Tod nach einer langen Visitenpause (≥ 2 fehlende konsekutive Visiten zur Tumorbewertung) wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor dem ersten Auftreten von 2 oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten Tumorbewertungen zensiert.

- ⁵⁾ In den Unterlagen der Zulassungsbehörde wird berichtet, dass eine nachgeforderte Analyse ohne Zensierung von PFS-Ereignissen nach Start einer neuen Antikrebstherapie konsistente Ergebnisse zeigte. [7]
- ⁶⁾ HR und das 95%-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.
- ⁷⁾ p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; NE: nicht schätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben.