

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (Tibsovo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 4B – Anhang 4-G

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Anhang 4-G: Darstellung der Subgruppenanalysen mit signifikantem und nicht-signifikantem Interaktionstest der Studie ClarIDHy	4

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4G-1: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	4
Tabelle 4G-2: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 4G-3: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	10
Tabelle 4G-4: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	12
Tabelle 4G-5: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	16
Tabelle 4G-6: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	20
Tabelle 4G-7: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	24
Tabelle 4G-8: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 4G-9: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4G-10: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4G-11: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PT Dyspnoe in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
NE	nicht schätzbar
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis

Anhang 4-G: Darstellung der Subgruppenanalysen mit signifikantem und nicht-signifikantem Interaktionstest der Studie ClarIDHy

Tabelle 4G-1: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Gesamtüberleben; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	53/70 (75,7 %)	11,8 [8,2; 16,3]	29/36 (80,6 %)	10,9 [5,0; 15,1]	0,83 [0,53; 1,31]	0,4209
≥ 2	47/56 (83,9 %)	8,4 [5,0; 11,6]	21/25 (84,0 %)	5,3 [3,5; 8,1]	0,75 [0,45; 1,27]	0,2842
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	38/44 (86,4 %)	7,3 [5,0; 9,8]	21/24 (87,5 %)	6,1 [2,3; 11,1]	0,94 [0,55; 1,60]	0,8137
Weiblich	62/82 (75,6 %)	12,6 [8,9; 17,3]	29/37 (78,4 %)	10,3 [4,8; 12,8]	0,77 [0,49; 1,19]	0,2369
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	5/9 (55,6 %)	27,2 [7,0; NE]	3/5 (60,0%)	13,7 [9,7; NE]	0,96 [0,21; 4,32]	0,9585
metastasiert	95/117 (81,2 %)	9,8 [7,3; 12,1]	47/56 (83,9 %)	6,3 [4,8; 10,9]	0,79 [0,56; 1,13]	0,1931
Gesamtüberleben; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	91/113 (80,5 %)	10,3 [7,8; 13,4]	47/58 (81,0 %)	6,5 [4,8; 10,9]	0,79 [0,55; 1,12]	0,1806
Extrahepatisch	2/5 (40,0 %)	NE [7,3; NE]	1/1 (100 %)	16,5 [NE; NE]	0,51 [0,05; 5,74]	0,5826
unbekannt	7/8 (87,5 %)	6,1 [0,6; 11,8]	2/2 (100 %)	19,2 [18,6; NE]	2,23 [0,44; 11,46]	0,3257
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	32/50 (64,0 %)	18,9 [14,8; 27,2]	16/19 (84,2 %)	12,1 [8,1; 16,2]	0,46 [0,25; 0,86]	0,0123
≥ 1	68/76 (89,5 %)	6,9 [5,0; 8,2]	34/42 (81,0 %)	5,4 [2,8; 7,5]	1,11 [0,73; 1,69]	0,6157

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	67/85 (78,8 %)	9,5 [7,7; 16,9]	33/40 (82,5 %)	6,9 [4,8; 12,1]	0,75 [0,50; 1,15]	0,1868
Europa	29/34 (85,3 %)	10,1 [5,8; 11,9]	13/16 (81,3 %)	7,3 [2,7; 16,2]	1,07 [0,55; 2,06]	0,8425
Asien	4/7 (57,1 %)	24,3 [2,9; NE]	4/5 (80,0 %)	7,9 [2,3; NE]	0,40 [0,07; 2,21]	0,2779
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	65/79 (82,3 %)	9,8 [7,1; 14,3]	27/36 (75,0 %)	10,6 [4,8; 13,7]	0,93 [0,59; 1,47]	0,7677
≥ 65 Jahre	35/47 (74,5 %)	10,4 [6,8; 16,9]	23/25 (92,0 %)	6,4 [3,8; 12,8]	0,63 [0,37; 1,07]	0,0870
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Gesamtüberleben; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	54/70 (77,1 %)	11,8 [8,2; 16,3]	30/36 (83,3 %)	10,9 [5,0; 15,1]	0,83 [0,53; 1,31]	0,4252
≥ 2	48/56 (85,7 %)	8,4 [5,0; 11,6]	21/25 (84,0 %)	5,3 [3,5; 8,1]	0,78 [0,47; 1,31]	0,3540
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	38/44 (86,4 %)	7,3 [5,0; 9,8]	21/24 (87,5 %)	6,1 [2,3; 11,1]	0,95 [0,55; 1,62]	0,8439
Weiblich	64/82 (78,0 %)	12,6 [8,9; 17,3]	30/37 (81,1 %)	10,3 [4,8; 12,8]	0,77 [0,50; 1,19]	0,2306
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	5/9 (55,6 %)	27,2 [7,0; NE]	3/5 (60,0 %)	13,7 [9,7; NE]	0,96 [0,21; 4,32]	0,9585
metastasiert	97/117 (82,9 %)	9,8 [7,3; 12,1]	48/56 (85,7 %)	6,3 [4,8; 10,9]	0,79 [0,56; 1,12]	0,1888
Gesamtüberleben; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	93/113 (82,3 %)	10,3 [7,8; 13,4]	48/58 (82,8 %)	6,5 [4,8; 10,9]	0,80 [0,56; 1,13]	0,2018
Extrahepatisch	2/5 (40,0 %)	NE [7,3; NE]	1/1 (100 %)	16,5 [NE; NE]	0,51 [0,05; 5,74]	0,5826
unbekannt	7/8 (87,5 %)	6,1 [0,6; 11,8]	2/2 (100 %)	19,2 [18,6; NE]	2,23 [0,44; 11,46]	0,3257

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	33/50 (66,0 %)	19,6 [14,8; 27,2]	16/19 (84,2 %)	12,1 [8,1; 16,2]	0,51 [0,28; 0,94]	0,0274
≥ 1	69/76 (90,8 %)	6,9 [5,0; 8,2]	35/42 (83,3 %)	5,4 [2,8; 7,5]	1,05 [0,70; 1,58]	0,8123
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	68/85 (80,0 %)	9,5 [7,7; 16,9]	34/40 (85,0 %)	6,9 [4,8; 12,1]	0,74 [0,49; 1,12]	0,1557
Europa	30/34 (88,2 %)	10,1 [5,8; 11,9]	13/16 (81,3 %)	7,3 [2,7; 16,2]	1,11 [0,58; 2,14]	0,7453
Asien	4/7 (57,1 %)	24,3 [2,9; NE]	4/5 (80,0 %)	7,9 [2,3; NE]	0,40 [0,07; 2,21]	0,2779
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	66/79 (83,5 %)	9,8 [7,1; 14,3]	28/36 (77,8 %)	10,6 [4,8; 13,7]	0,95 [0,61; 1,48]	0,8151
≥ 65 Jahre	36/47 (76,6 %)	10,4 [6,8; 16,9]	23/25 (92,0 %)	6,4 [3,8; 12,8]	0,63 [0,37; 1,07]	0,0879
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-2: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	53/70 (75,7 %)	11,8 [8,2; 16,3]	29/36 (80,6 %)	7,3 [4,1; 10,1]	0,43 [0,26; 0,71]	0,0006
≥ 2	47/56 (83,9 %)	8,4 [5,0; 11,6]	20/25 (80,0 %)	3,8 [3,0; 6,1]	0,61 [0,36; 1,05]	0,0733
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	38/44 (86,4 %)	7,3 [5,0; 9,8]	21/24 (87,5 %)	4,5 [2,1; 7,7]	0,65 [0,38; 1,11]	0,1126
Weiblich	62/82 (75,6 %)	12,6 [8,9; 17,3]	28/37 (75,7 %)	6,3 [3,6; 10,9]	0,46 [0,29; 0,75]	0,0014
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	5/9 (55,6 %)	27,2 [7,0; NE]	3/5 (60,0 %)	9,4 [6,7; NE]	0,54 [0,12; 2,48]	0,4236
metastasiert	95/117 (81,2 %)	9,8 [7,3; 12,1]	46/56 (82,1 %)	4,2 [3,6; 6,7]	0,49 [0,34; 0,72]	0,0002
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	91/113 (80,5 %)	10,3 [7,8; 13,4]	46/58 (79,3 %)	4,6 [3,8; 7,1]	0,50 [0,35; 0,73]	0,0003
Extrahepatisch	2/5 (40,0 %)	NE [7,3; NE]	1/1 (100 %)	10,1 [NE; NE]	0,51 [0,05; 5,74]	0,5826
unbekannt	7/8 (87,5 %)	6,1 [0,6; 11,8]	2/2 (100 %)	12,0 [11,2; NE]	1,82 [0,37; 9,04]	0,4583
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	32/50 (64,0 %)	18,9 [14,8; 27,2]	15/19 (78,9 %)	8,6 [5,1; 10,1]	0,23 [0,11; 0,47]	<0,0001
≥ 1	68/76 (89,5 %)	6,9 [5,0; 8,2]	34/42 (81,0 %)	3,9 [2,7; 5,1]	0,74 [0,49; 1,12]	0,1511
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	67/85 (78,8 %)	9,5 [7,7; 16,9]	33/40 (82,5 %)	5,5 [3,6; 8,9]	0,47 [0,30; 0,73]	0,0006
Europa	29/34 (85,3 %)	10,1 [5,8; 11,9]	12/16 (75,0 %)	4,6 [2,7; 12,7]	0,79 [0,40; 1,56]	0,4936

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Asien	4/7 (57,1 %)	24,3 [2,9; NE]	4/5 (80,0 %)	5,1 [1,5; NE]	0,38 [0,07; 2,07]	0,2439
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	65/79 (82,3 %)	9,8 [7,1; 14,3]	27/36 (75,0 %)	6,5 [3,6; 10,9]	0,61 [0,38; 0,98]	0,0389
≥ 65 Jahre	35/47 (74,5 %)	10,4 [6,8; 16,9]	22/25 (88,0 %)	4,2 [3,4; 7,6]	0,41 [0,23; 0,72]	0,0015
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	54/70 (77,1 %)	11,8 [8,2; 16,3]	30/36 (83,3 %)	7,4 [4,1; 10,2]	0,48 [0,30; 0,78]	0,0023
≥ 2	48/56 (85,7 %)	8,4 [5,0; 11,6]	21/25 (84,0 %)	3,8 [3,1; 6,1]	0,60 [0,35; 1,02]	0,0541
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	38/44 (86,4 %)	7,3 [5,0; 9,8]	21/24 (87,5 %)	4,6 [2,1; 7,8]	0,69 [0,40; 1,18]	0,1731
Weiblich	64/82 (78,0 %)	12,6 [8,9; 17,3]	30/37 (81,1 %)	6,4 [3,6; 10,0]	0,48 [0,31; 0,77]	0,0016
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	5/9 (55,6 %)	27,2 [7,0; NE]	3/5 (60,0 %)	9,5 [6,7; NE]	0,59 [0,13; 2,65]	0,4873
metastasiert	97/117 (82,9 %)	9,8 [7,3; 12,1]	48/56 (85,7 %)	4,2 [3,6; 6,7]	0,52 [0,36; 0,75]	0,0003
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	93/113 (82,3 %)	10,3 [7,8; 13,4]	48/58 (82,8 %)	4,6 [3,8; 7,1]	0,53 [0,37; 0,77]	0,0006
Extrahepatisch	2/5 (40,0 %)	NE [7,3; NE]	1/1 (100 %)	10,2 [NE; NE]	0,51 [0,05; 5,74]	0,5826
unbekannt	7/8 (87,5 %)	6,1 [0,6; 11,8]	2/2 (100 %)	12,1 [11,4; NE]	1,82 [0,37; 9,04]	0,4583
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	33/50 (66,0 %)	19,6 [14,8; 27,2]	16/19 (84,2 %)	8,6 [5,1; 10,2]	0,27 [0,14; 0,53]	<0,0001
≥ 1	69/76 (90,8 %)	6,9 [5,0; 8,2]	35/42 (83,3 %)	3,9 [2,7; 5,2]	0,77 [0,51; 1,17]	0,2233

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	68/85 (80,0 %)	9,5 [7,7; 16,9]	34/40 (85,0 %)	5,5 [3,6; 9,0]	0,49 [0,32; 0,75]	0,0009
Europa	30/34 (88,2 %)	10,1 [5,8; 11,9]	13/16 (81,3 %)	4,7 [2,7; 10,0]	0,80 [0,41; 1,54]	0,4990
Asien	4/7 (57,1 %)	24,3 [2,9; NE]	4/5 (80,0 %)	5,2 [1,5; NE]	0,38 [0,07; 2,07]	0,2439
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	66/79 (83,5 %)	9,8 [7,1; 14,3]	28/36 (77,8 %)	6,6 [3,6; 10,9]	0,65 [0,41; 1,03]	0,0629
≥ 65 Jahre	36/47 (76,6 %)	10,4 [6,8; 16,9]	23/25 (92,0 %)	4,2 [3,4; 7,7]	0,44 [0,25; 0,75]	0,0022

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

b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.

c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-3: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	37/70 (52,9 %)	3,1 [1,6; 5,9]	29/36 (80,6 %)	1,5 [1,2; 1,6]	0,37 [0,22; 0,61]	<0,0001
≥ 2	39/54 (72,2 %)	2,0 [1,4; 3,0]	21/25 (84,0 %)	1,4 [1,3; 1,4]	0,41 [0,23; 0,73]	0,0014
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	31/44 (70,5 %)	2,0 [1,5; 2,9]	21/24 (87,5 %)	1,4 [1,0; 1,6]	0,45 [0,25; 0,81]	0,0057
Weiblich	45/80 (56,3 %)	3,0 [1,8; 6,1]	29/37 (78,4 %)	1,4 [1,3; 1,6]	0,36 [0,22; 0,59]	<0,0001
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	3/9 (33,3 %)	NE [1,3; NE]	4/5 (80,0 %)	1,6 [1,4; NE]	0,20 [0,04; 1,11]	0,0424
metastasiert	73/115 (63,5 %)	2,6 [1,5; 3,1]	46/56 (82,1 %)	1,4 [1,3; 1,5]	0,41 [0,28; 0,60]	<0,0001
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	67/111 (60,4 %)	2,7 [1,8; 4,2]	47/58 (81,0 %)	1,4 [1,3; 1,5]	0,38 [0,26; 0,57]	<0,0001
Extrahepatisch	2/5 (40,0 %)	NE [1,5; NE]	1/1 (100 %)	1,6 [NE; NE]	0,22 [0,01; 3,59]	0,2467
unbekannt	7/8 (87,5 %)	1,5 [0,6; NE]	2/2 (100 %)	2,8 [1,4; NE]	1,03 [0,20; 5,37]	0,9720
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	27/49 (55,1 %)	5,5 [1,6; 8,4]	14/19 (73,7 %)	1,4 [1,4; 1,6]	0,26 [0,12; 0,54]	<0,0001
≥ 1	49/75 (65,3 %)	2,0 [1,5; 2,8]	36/42 (85,7 %)	1,4 [1,1; 1,5]	0,52 [0,33; 0,80]	0,0025
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	51/84 (60,7 %)	2,8 [1,5; 5,5]	32/40 (80,0 %)	1,4 [1,4; 1,6]	0,40 [0,25; 0,63]	<0,0001
Europa	21/33 (63,6 %)	2,5 [1,4; 5,4]	13/16 (81,3 %)	1,4 [0,8; 1,6]	0,39 [0,19; 0,83]	0,0105
Asien	4/7 (57,1 %)	2,9 [0,3; NE]	5/5 (100 %)	1,4 [0,5; NE]	0,42 [0,11; 1,60]	0,1897

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	52/78 (66,7 %)	2,6 [1,5; 4,2]	30/36 (83,3 %)	1,4 [1,3; 1,6]	0,45 [0,28; 0,72]	0,0005
≥ 65 Jahre	24/46 (52,2 %)	2,9 [1,5; 8,4]	20/25 (80,0 %)	1,4 [1,2; 1,6]	0,30 [0,15; 0,56]	<0,0001
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-4: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	63/67 (94,0 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,95 [0,63; 1,44]	0,8016
≥ 2	52/54 (96,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,43 [0,84; 2,43]	0,1433
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	41/42 (97,6 %)	0,4 [0,2; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,09 [0,65; 1,84]	0,7337
Weiblich	74/79 (93,7 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,10 [0,73; 1,65]	0,6117
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	9/9 (100 %)	0,5 [0,1; 0,7]	5/5 (100 %)	0,3 [0,1; NE]	1,77 [0,46; 6,80]	0,3946
metastasiert	106/112 (94,6 %)	0,5 [0,3; 0,5]	52/54 (96,3 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,09 [0,78; 1,53]	0,5784
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	103/108 (95,4 %)	0,4 [0,2; 0,5]	54/56 (96,4 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,18 [0,85; 1,65]	0,2862
Extrahepatisch	5/5 (100 %)	1,0 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0253
unbekannt	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,2; 1,0]	2/2 (100 %)	0,5 [0,5; NE]	0,55 [0,10; 2,99]	0,4664
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	46/48 (95,8 %)	0,4 [0,1; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,57 [0,89; 2,75]	0,0899
≥ 1	69/73 (94,5 %)	0,5 [0,2; 0,5]	39/40 (97,5 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,91 [0,62; 1,36]	0,6419
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	78/82 (95,1 %)	0,5 [0,3; 0,5]	37/38 (97,4 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,07 [0,72; 1,58]	0,7300
Europa	30/32 (93,8 %)	0,5 [0,2; 0,5]	16/16 (100 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,91 [0,49; 1,68]	0,7380
Asien	7/7 (100 %)	0,3 [0,0; 0,5]	4/5 (80,0 %)	0,5 [0,2; NE]	2,50 [0,64; 9,78]	0,1427

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	75/78 (96,2 %)	0,4 [0,3; 0,5]	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,00 [0,66; 1,51]	0,9868
≥ 65 Jahre	40/43 (93,0 %)	0,5 [0,1; 0,5]	24/25 (96,0 %)	0,3 [0,2; 1,0]	1,28 [0,76; 2,14]	0,3236
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	65/67 (97,0 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,96 [0,64; 1,46]	0,8592
≥ 2	55/56 (98,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,22 [0,74; 2,01]	0,4029
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	42/42 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,12 [0,66; 1,88]	0,6641
Weiblich	78/81 (96,3 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,03 [0,69; 1,54]	0,8830
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	9/9 (100 %)	0,5 [0,1; 0,7]	5/5 (100 %)	0,3 [0,1; NE]	1,77 [0,46; 6,80]	0,3946
metastasiert	111/114 (97,4 %)	0,5 [0,3; 0,5]	52/54 (96,3 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,06 [0,76; 1,47]	0,7303
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	108/110 (98,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	54/56 (96,4 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,13 [0,81; 1,57]	0,4379
Extrahepatisch	5/5 (100 %)	1,0 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0253
unbekannt	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,0; 1,0]	2/2 (100 %)	0,5 [0,5; NE]	0,55 [0,10; 2,99]	0,4664
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	47/49 (95,9 %)	0,4 [0,3; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,34 [0,78; 2,33]	0,2574
≥ 1	73/74 (98,6 %)	0,5 [0,2; 0,5]	39/40 (97,5 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,94 [0,64; 1,39]	0,7419
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	81/83 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,5]	37/38 (97,4 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,07 [0,72; 1,58]	0,7282

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Europa	32/33 (97,0 %)	0,5 [0,2; 0,5]	16/16 (100 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,81 [0,44; 1,50]	0,4849
Asien	7/7 (100 %)	0,3 [0,0; 0,5]	4/5 (80,0 %)	0,5 [0,2; NE]	2,50 [0,64; 9,78]	0,1427
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	77/79 (97,5 %)	0,4 [0,3; 0,5]	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,96 [0,64; 1,45]	0,8388
≥ 65 Jahre	43/44 (97,7 %)	0,5 [0,1; 0,5]	24/25 (96,0 %)	0,3 [0,2; 1,0]	1,29 [0,78; 2,15]	0,2917
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	65/67 (97,0 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,96 [0,64; 1,46]	0,8592
≥ 2	55/56 (98,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,22 [0,74; 2,01]	0,4029
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	42/42 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,12 [0,66; 1,88]	0,6641
Weiblich	78/81 (96,3 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,03 [0,69; 1,54]	0,8830
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	9/9 (100 %)	0,5 [0,1; 0,7]	5/5 (100 %)	0,3 [0,1; NE]	1,77 [0,46; 6,80]	0,3946
metastasiert	111/114 (97,4 %)	0,5 [0,3; 0,5]	52/54 (96,3 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,06 [0,76; 1,47]	0,7303
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	108/110 (98,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	54/56 (96,4 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,13 [0,81; 1,57]	0,4379
Extrahepatisch	5/5 (100%)	1,0 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0253
unbekannt	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,0; 1,0]	2/2 (100 %)	0,5 [0,5; NE]	0,55 [0,10; 2,99]	0,4664
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	47/49 (95,9 %)	0,4 [0,3; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,34 [0,78; 2,33]	0,2574
≥ 1	73/74 (98,6 %)	0,5 [0,2; 0,5]	39/40 (97,5 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,94 [0,64; 1,39]	0,7419

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	81/83 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,5]	37/38 (97,4 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,07 [0,72; 1,58]	0,7282
Europa	32/33 (97,0 %)	0,5 [0,2; 0,5]	16/16 (100 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,81 [0,44; 1,50]	0,4849
Asien	7/7 (100 %)	0,3 [0,0; 0,5]	4/5 (80,0 %)	0,5 [0,2; NE]	2,50 [0,64; 9,78]	0,1427
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	77/79 (97,5 %)	0,4 [0,3; 0,5]	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,96 [0,64; 1,45]	0,8388
≥ 65 Jahre	43/44 (97,7 %)	0,5 [0,1; 0,5]	24/25 (96,0 %)	0,3 [0,2; 1,0]	1,29 [0,78; 2,15]	0,2917
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-5: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	17/67 (25,4 %)	18,8 [7,7; NE]	9/36 (25,0 %)	NE [NE; NE]	0,70 [0,30; 1,63]	0,4039
≥ 2	19/54 (35,2 %)	NE [2,8; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [2,1; NE]	1,96 [0,67; 5,78]	0,2109
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	14/42 (33,3 %)	NE [2,5; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [1,5; NE]	1,01 [0,40; 2,53]	0,9851
Weiblich	22/79 (27,8 %)	18,8 [7,7; NE]	6/36 (16,7 %)	NE [NE; NE]	1,30 [0,52; 3,26]	0,5719
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	2/9 (22,2 %)	NE [0,4; NE]	1/5 (20,0 %)	NE [1,9; NE]	1,26 [0,11; 13,92]	0,8508
metastasiert	34/112 (30,4 %)	18,8 [8,3; NE]	12/54 (22,2 %)	NE [NE; NE]	1,10 [0,56; 2,14]	0,7889
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	29/108 (26,9 %)	18,8 [8,3; NE]	12/56 (21,4 %)	NE [NE; NE]	0,97 [0,48; 1,93]	0,9230
Extrahepatisch	2/5 (40,0 %)	NE [0,3; NE]	1/1 (100 %)	1,5 [NE; NE]	0,51 [0,05; 5,74]	0,5826
unbekannt	5/8 (62,5 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	9/48 (18,8 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [1,9; NE]	1,37 [0,29; 6,51]	0,6928
≥ 1	27/73 (37,0 %)	8,3 [2,8; NE]	11/40 (27,5 %)	NE [2,1; NE]	1,11 [0,54; 2,26]	0,7822
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	23/82 (28,0 %)	18,8 [7,7; NE]	9/38 (23,7 %)	NE [NE; NE]	0,92 [0,42; 2,03]	0,8397
Europa	13/32 (40,6 %)	8,3 [1,2; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [1,4; NE]	1,50 [0,48; 4,66]	0,4820
Asien	0/7 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	27/78 (34,6 %)	18,8 [6,4; NE]	7/34 (20,6 %)	NE [NE; NE]	1,48 [0,64; 3,43]	0,3550
≥ 65 Jahre	9/43 (20,9 %)	NE [7,7; NE]	6/25 (24,0 %)	NE [NE; NE]	0,68 [0,23; 1,96]	0,4675
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	19/67 (28,4 %)	NE [8,3; NE]	10/36 (27,8 %)	NE [NE; NE]	0,66 [0,30; 1,48]	0,3142
≥ 2	23/56 (41,1 %)	11,1 [3,0; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [2,1; NE]	1,87 [0,63; 5,50]	0,2475
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	17/42 (40,5 %)	11,1 [8,3; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,5; NE]	0,85 [0,35; 2,05]	0,7102
Weiblich	25/81 (30,9 %)	NE [7,7; NE]	6/36 (16,7 %)	NE [NE; NE]	1,35 [0,54; 3,35]	0,5200
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	3/9 (33,3 %)	NE [0,4; NE]	1/5 (20,0 %)	NE [1,9; NE]	1,26 [0,11; 13,92]	0,8508
metastasiert	39/114 (34,2 %)	13,5 [8,3; NE]	13/54 (24,1 %)	NE [NE; NE]	1,01 [0,53; 1,93]	0,9829
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	35/110 (31,8 %)	18,8 [8,9; NE]	13/56 (23,2 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,46; 1,74]	0,7372
Extrahepatisch	2/5 (40,0 %)	NE [0,3; NE]	1/1 (100 %)	1,5 [NE; NE]	0,51 [0,05; 5,74]	0,5826
unbekannt	5/8 (62,5 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	9/49 (18,4 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [1,9; NE]	0,93 [0,25; 3,55]	0,9187
≥ 1	33/74 (44,6 %)	8,9 [5,6; 13,5]	11/40 (27,5 %)	NE [NE; NE]	1,11 [0,55; 2,26]	0,7695
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	25/83 (30,1 %)	18,8 [8,9; NE]	10/38 (26,3 %)	NE [NE; NE]	0,80 [0,38; 1,71]	0,5697

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Europa	17/33 (51,5 %)	8,3 [1,4; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [2,1; NE]	1,58 [0,51; 4,86]	0,4226
Asien	0/7 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	29/79 (36,7 %)	18,8 [7,0; NE]	8/34 (23,5 %)	NE [NE; NE]	1,26 [0,57; 2,81]	0,5659
≥ 65 Jahre	13/44 (29,5 %)	11,1 [7,7; NE]	6/25 (24,0 %)	NE [NE; NE]	0,66 [0,23; 1,92]	0,4453
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	20/67 (29,9 %)	33,2 [8,3; NE]	10/36 (27,8 %)	NE [NE; NE]	0,66 [0,30; 1,48]	0,3142
≥ 2	23/56 (41,1 %)	11,1 [3,0; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [2,1; NE]	1,87 [0,63; 5,50]	0,2475
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	17/42 (40,5 %)	11,1 [8,3; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,5; NE]	0,85 [0,35; 2,05]	0,7102
Weiblich	26/81 (32,1 %)	33,2 [7,7; NE]	6/36 (16,7 %)	NE [NE; NE]	1,35 [0,54; 3,35]	0,5200
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	3/9 (33,3 %)	NE [0,4; NE]	1/5 (20,0 %)	NE [1,9; NE]	1,26 [0,11; 13,92]	0,8508
metastasiert	40/114 (35,1 %)	13,5 [8,3; NE]	13/54 (24,1 %)	NE [NE; NE]	1,01 [0,53; 1,93]	0,9829
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	35/110 (31,8 %)	18,8 [8,9; NE]	13/56 (23,2 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,46; 1,74]	0,7372
Extrahepatisch	3/5 (60,0 %)	33,2 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	1,5 [NE; NE]	0,51 [0,05; 5,74]	0,5826
unbekannt	5/8 (62,5 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	10/49 (20,4 %)	33,2 [33,2; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [1,9; NE]	0,93 [0,25; 3,55]	0,9187
≥ 1	33/74 (44,6 %)	8,9 [5,6; 13,5]	11/40 (27,5 %)	NE [NE; NE]	1,11 [0,55; 2,26]	0,7695

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	26/83 (31,3 %)	18,8 [8,9; NE]	10/38 (26,3 %)	NE [NE; NE]	0,80 [0,38; 1,71]	0,5697
Europa	17/33 (51,5 %)	8,3 [1,4; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [2,1; NE]	1,58 [0,51; 4,86]	0,4226
Asien	0/7 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	29/79 (36,7 %)	18,8 [7,0; NE]	8/34 (23,5 %)	NE [NE; NE]	1,26 [0,57; 2,81]	0,5659
≥ 65 Jahre	14/44 (31,8 %)	11,1 [7,7; NE]	6/25 (24,0 %)	NE [NE; NE]	0,66 [0,23; 1,92]	0,4453
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-6: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	25/67 (37,3 %)	8,3 [7,7; NE]	13/36 (36,1 %)	6,5 [2,6; NE]	0,73 [0,36; 1,47]	0,3721
≥ 2	30/54 (55,6 %)	2,8 [1,0; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,0; NE]	1,57 [0,72; 3,45]	0,2459
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	20/42 (47,6 %)	8,3 [1,0; NE]	10/23 (43,5 %)	NE [1,0; NE]	1,13 [0,53; 2,43]	0,7515
Weiblich	35/79 (44,3 %)	7,7 [2,8; NE]	11/36 (30,6 %)	6,5 [4,8; NE]	1,10 [0,55; 2,20]	0,7799
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	4/9 (44,4 %)	NE [0,4; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
metastasiert	51/112 (45,5 %)	7,7 [2,8; NE]	21/54 (38,9 %)	4,8 [1,9; NE]	0,93 [0,56; 1,57]	0,7958
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	46/108 (42,6 %)	8,3 [2,8; NE]	20/56 (35,7 %)	6,5 [2,6; NE]	0,99 [0,58; 1,69]	0,9682
Extrahepatisch	3/5 (60,0 %)	9,5 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,5 [NE; NE]	0,22 [0,01; 3,59]	0,2467
unbekannt	6/8 (75,0 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	14/48 (29,2 %)	NE [8,3; NE]	5/19 (26,3 %)	4,8 [1,9; NE]	0,68 [0,23; 1,98]	0,4712
≥ 1	41/73 (56,2 %)	1,9 [1,0; 8,3]	16/40 (40,0 %)	6,5 [1,4; NE]	1,35 [0,75; 2,42]	0,3062
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	36/82 (43,9 %)	7,7 [2,8; NE]	15/38 (39,5 %)	4,8 [1,9; NE]	0,89 [0,48; 1,64]	0,7018
Europa	17/32 (53,1 %)	2,3 [1,0; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [1,6; NE]	2,10 [0,70; 6,28]	0,1739

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Asien	2/7 (28,6 %)	NE [0,2; NE]	2/5 (40,0 %)	NE [0,5; NE]	0,42 [0,04; 4,65]	0,4651
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	41/78 (52,6 %)	3,7 [1,4; 9,5]	10/34 (29,4 %)	6,5 [4,8; NE]	1,66 [0,82; 3,33]	0,1502
≥ 65 Jahre	14/43 (32,6 %)	NE [3,2; NE]	11/25 (44,0 %)	2,6 [1,0; NE]	0,55 [0,24; 1,23]	0,1389
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	28/67 (41,8 %)	8,3 [5,6; NE]	14/36 (38,9 %)	6,5 [2,6; NE]	0,72 [0,37; 1,42]	0,3447
≥ 2	34/56 (60,7 %)	2,8 [1,0; 7,4]	8/23 (34,8 %)	NE [1,0; NE]	1,52 [0,70; 3,32]	0,2815
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	25/42 (59,5 %)	3,9 [1,0; 13,4]	11/23 (47,8 %)	NE [1,0; NE]	1,06 [0,51; 2,20]	0,8794
Weiblich	37/81 (45,7 %)	8,3 [3,0; NE]	11/36 (30,6 %)	6,5 [4,8; NE]	1,12 [0,56; 2,23]	0,7459
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	5/9 (55,6 %)	13,4 [0,4; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
metastasiert	57/114 (50,0 %)	7,4 [2,8; 10,8]	22/54 (40,7 %)	6,5 [1,9; NE]	0,91 [0,55; 1,51]	0,7021
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	53/110 (48,2 %)	7,7 [3,2; 13,5]	21/56 (37,5 %)	6,5 [2,6; NE]	0,96 [0,57; 1,62]	0,8792
Extrahepatisch	3/5 (60,0 %)	10,8 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,5 [NE; NE]	0,22 [0,01; 3,59]	0,2467
unbekannt	6/8 (75,0 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	15/49 (30,6 %)	NE [8,3; NE]	6/19 (31,6 %)	4,8 [1,9; NE]	0,58 [0,21; 1,59]	0,2861
≥ 1	47/74 (63,5 %)	2,8 [1,0; 5,6]	16/40 (40,0 %)	6,5 [1,6; NE]	1,37 [0,77; 2,44]	0,2836

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	41/83 (49,4 %)	7,7 [3,0; 13,4]	16/38 (42,1 %)	4,8 [1,6; NE]	0,81 [0,44; 1,48]	0,4890
Europa	19/33 (57,6 %)	2,8 [1,0; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [1,6; NE]	2,27 [0,77; 6,73]	0,1263
Asien	2/7 (28,6 %)	NE [0,2; NE]	2/5 (40,0 %)	NE [0,5; NE]	0,38 [0,03; 4,22]	0,4144
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	45/79 (57,0 %)	3,9 [1,9; 10,8]	11/34 (32,4 %)	6,5 [4,8; NE]	1,51 [0,77; 2,95]	0,2252
≥ 65 Jahre	17/44 (38,6 %)	8,9 [3,2; NE]	11/25 (44,0 %)	2,6 [1,4; NE]	0,57 [0,26; 1,28]	0,1675
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	29/67 (43,3 %)	8,3 [5,6; NE]	14/36 (38,9 %)	6,5 [2,6; NE]	0,72 [0,37; 1,42]	0,3447
≥ 2	34/56 (60,7 %)	2,8 [1,0; 7,4]	8/23 (34,8 %)	NE [1,0; NE]	1,52 [0,70; 3,32]	0,2815
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	25/42 (59,5 %)	3,9 [1,0; 13,4]	11/23 (47,8 %)	NE [1,0; NE]	1,06 [0,51; 2,20]	0,8794
Weiblich	38/81 (46,9 %)	8,3 [3,0; NE]	11/36 (30,6 %)	6,5 [4,8; NE]	1,12 [0,56; 2,23]	0,7459
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	5/9 (55,6 %)	13,4 [0,4; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
metastasiert	58/114 (50,9 %)	7,4 [2,8; 10,8]	22/54 (40,7 %)	6,5 [1,9; NE]	0,91 [0,55; 1,51]	0,7021
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	53/110 (48,2 %)	7,7 [3,2; 13,5]	21/56 (37,5 %)	6,5 [2,6; NE]	0,96 [0,57; 1,62]	0,8792
Extrahepatisch	4/5 (80,0 %)	10,8 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,5 [NE; NE]	0,22 [0,01; 3,59]	0,2467
unbekannt	6/8 (75,0 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	16/49 (32,7 %)	35,2 [8,3; NE]	6/19 (31,6 %)	4,8 [1,9; NE]	0,58 [0,21; 1,59]	0,2861
≥ 1	47/74 (63,5 %)	2,8 [1,0; 5,6]	16/40 (40,0 %)	6,5 [1,6; NE]	1,37 [0,77; 2,44]	0,2836
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	42/83 (50,6 %)	7,7 [3,0; 13,4]	16/38 (42,1 %)	4,8 [1,6; NE]	0,81 [0,44; 1,48]	0,4890
Europa	19/33 (57,6 %)	2,8 [1,0; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [1,6; NE]	2,27 [0,77; 6,73]	0,1263
Asien	2/7 (28,6 %)	NE [0,2; NE]	2/5 (40,0 %)	NE [0,5; NE]	0,38 [0,03; 4,22]	0,4144
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	45/79 (57,0 %)	3,9 [1,9; 10,8]	11/34 (32,4 %)	6,5 [4,8; NE]	1,51 [0,77; 2,95]	0,2252
≥ 65 Jahre	18/44 (40,9 %)	8,9 [3,2; NE]	11/25 (44,0 %)	2,6 [1,4; NE]	0,57 [0,26; 1,28]	0,1675
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p>						
BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-7: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	63/67 (94,0 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,95 [0,63; 1,44]	0,8016
≥ 2	52/54 (96,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,43 [0,84; 2,43]	0,1433
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	41/42 (97,6 %)	0,4 [0,2; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,09 [0,65; 1,84]	0,7337
Weiblich	74/79 (93,7 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,10 [0,73; 1,65]	0,6117
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	9/9 (100 %)	0,5 [0,1; 0,7]	5/5 (100 %)	0,3 [0,1; NE]	1,77 [0,46; 6,80]	0,3946
metastasiert	106/112 (94,6 %)	0,5 [0,3; 0,5]	52/54 (96,3 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,09 [0,78; 1,53]	0,5784
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	103/108 (95,4 %)	0,4 [0,2; 0,5]	54/56 (96,4 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,18 [0,85; 1,65]	0,2862
Extrahepatisch	5/5 (100 %)	1,0 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0253
unbekannt	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,2; 1,0]	2/2 (100 %)	0,5 [0,5; NE]	0,55 [0,10; 2,99]	0,4664
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	46/48 (95,8 %)	0,4 [0,1; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,57 [0,89; 2,75]	0,0899
≥ 1	69/73 (94,5 %)	0,5 [0,2; 0,5]	39/40 (97,5 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,91 [0,62; 1,36]	0,6419
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	78/82 (95,1 %)	0,5 [0,3; 0,5]	37/38 (97,4 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,07 [0,72; 1,58]	0,7300
Europa	30/32 (93,8 %)	0,5 [0,2; 0,5]	16/16 (100 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,91 [0,49; 1,68]	0,7380

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Asien	7/7 (100 %)	0,3 [0,0; 0,5]	4/5 (80,0 %)	0,5 [0,2; NE]	2,50 [0,64; 9,78]	0,1427
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	75/78 (96,2 %)	0,4 [0,3; 0,5]	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,00 [0,66; 1,51]	0,9868
≥ 65 Jahre	40/43 (93,0 %)	0,5 [0,1; 0,5]	24/25 (96,0 %)	0,3 [0,2; 1,0]	1,28 [0,76; 2,14]	0,3236
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	65/67 (97,0 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,96 [0,64; 1,46]	0,8592
≥ 2	55/56 (98,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,22 [0,74; 2,01]	0,4029
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	42/42 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,12 [0,66; 1,88]	0,6641
Weiblich	78/81 (96,3 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,03 [0,69; 1,54]	0,8830
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	9/9 (100 %)	0,5 [0,1; 0,7]	5/5 (100 %)	0,3 [0,1; NE]	1,77 [0,46; 6,80]	0,3946
metastasiert	111/114 (97,4 %)	0,5 [0,3; 0,5]	52/54 (96,3 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,06 [0,76; 1,47]	0,7303
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	108/110 (98,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	54/56 (96,4 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,13 [0,81; 1,57]	0,4379
Extrahepatisch	5/5 (100 %)	1,0 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0253
unbekannt	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,0; 1,0]	2/2 (100 %)	0,5 [0,5; NE]	0,55 [0,10; 2,99]	0,4664
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	47/49 (95,9 %)	0,4 [0,3; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,34 [0,78; 2,33]	0,2574
≥ 1	73/74 (98,6 %)	0,5 [0,2; 0,5]	39/40 (97,5 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,94 [0,64; 1,39]	0,7419

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	81/83 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,5]	37/38 (97,4 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,07 [0,72; 1,58]	0,7282
Europa	32/33 (97,0 %)	0,5 [0,2; 0,5]	16/16 (100 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,81 [0,44; 1,50]	0,4849
Asien	7/7 (100 %)	0,3 [0,0; 0,5]	4/5 (80,0 %)	0,5 [0,2; NE]	2,50 [0,64; 9,78]	0,1427
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	77/79 (97,5 %)	0,4 [0,3; 0,5]	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,96 [0,64; 1,45]	0,8388
≥ 65 Jahre	43/44 (97,7 %)	0,5 [0,1; 0,5]	24/25 (96,0 %)	0,3 [0,2; 1,0]	1,29 [0,78; 2,15]	0,2917
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	65/67 (97,0 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,96 [0,64; 1,46]	0,8592
≥ 2	55/56 (98,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,22 [0,74; 2,01]	0,4029
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	42/42 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,12 [0,66; 1,88]	0,6641
Weiblich	78/81 (96,3 %)	0,5 [0,3; 0,5]	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	1,03 [0,69; 1,54]	0,8830
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	9/9 (100 %)	0,5 [0,1; 0,7]	5/5 (100 %)	0,3 [0,1; NE]	1,77 [0,46; 6,80]	0,3946
metastasiert	111/114 (97,4 %)	0,5 [0,3; 0,5]	52/54 (96,3 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,06 [0,76; 1,47]	0,7303
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	108/110 (98,2 %)	0,4 [0,2; 0,5]	54/56 (96,4 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,13 [0,81; 1,57]	0,4379
Extrahepatisch	5/5 (100 %)	1,0 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0253
unbekannt	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,0; 1,0]	2/2 (100 %)	0,5 [0,5; NE]	0,55 [0,10; 2,99]	0,4664

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	47/49 (95,9 %)	0,4 [0,3; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,34 [0,78; 2,33]	0,2574
≥ 1	73/74 (98,6 %)	0,5 [0,2; 0,5]	39/40 (97,5 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,94 [0,64; 1,39]	0,7419
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	81/83 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,5]	37/38 (97,4 %)	0,3 [0,2; 0,5]	1,07 [0,72; 1,58]	0,7282
Europa	32/33 (97,0 %)	0,5 [0,2; 0,5]	16/16 (100 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,81 [0,44; 1,50]	0,4849
Asien	7/7 (100 %)	0,3 [0,0; 0,5]	4/5 (80,0 %)	0,5 [0,2; NE]	2,50 [0,64; 9,78]	0,1427
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	77/79 (97,5 %)	0,4 [0,3; 0,5]	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	0,96 [0,64; 1,45]	0,8388
≥ 65 Jahre	43/44 (97,7 %)	0,5 [0,1; 0,5]	24/25 (96,0 %)	0,3 [0,2; 1,0]	1,29 [0,78; 2,15]	0,2917
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-8: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	17/67 (25,4 %)	18,8 [7,7; NE]	9/36 (25,0 %)	NE [NE; NE]	0,70 [0,30; 1,63]	0,4039
≥ 2	19/54 (35,2 %)	NE [2,8; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [2,1; NE]	1,96 [0,67; 5,78]	0,2109
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	14/42 (33,3 %)	NE [2,5; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [1,5; NE]	1,01 [0,40; 2,53]	0,9851
Weiblich	22/79 (27,8 %)	18,8 [7,7; NE]	6/36 (16,7 %)	NE [NE; NE]	1,30 [0,52; 3,26]	0,5719
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	2/9 (22,2 %)	NE [0,4; NE]	1/5 (20,0 %)	NE [1,9; NE]	1,26 [0,11; 13,92]	0,8508
metastasiert	34/112 (30,4 %)	18,8 [8,3; NE]	12/54 (22,2 %)	NE [NE; NE]	1,10 [0,56; 2,14]	0,7889
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	29/108 (26,9 %)	18,8 [8,3; NE]	12/56 (21,4 %)	NE [NE; NE]	0,97 [0,48; 1,93]	0,9230
Extrahepatisch	2/5 (40,0 %)	NE [0,3; NE]	1/1 (100 %)	1,5 [NE; NE]	0,51 [0,05; 5,74]	0,5826
unbekannt	5/8 (62,5 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	9/48 (18,8 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [1,9; NE]	1,37 [0,29; 6,51]	0,6928
≥ 1	27/73 (37,0 %)	8,3 [2,8; NE]	11/40 (27,5 %)	NE [2,1; NE]	1,11 [0,54; 2,26]	0,7822
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	23/82 (28,0 %)	18,8 [7,7; NE]	9/38 (23,7 %)	NE [NE; NE]	0,92 [0,42; 2,03]	0,8397

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Europa	13/32 (40,6 %)	8,3 [1,2; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [1,4; NE]	1,50 [0,48; 4,66]	0,4820
Asien	0/7 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	27/78 (34,6 %)	18,8 [6,4; NE]	7/34 (20,6 %)	NE [NE; NE]	1,48 [0,64; 3,43]	0,3550
≥ 65 Jahre	9/43 (20,9 %)	NE [7,7; NE]	6/25 (24,0 %)	NE [NE; NE]	0,68 [0,23; 1,96]	0,4675
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	19/67 (28,4 %)	NE [8,3; NE]	10/36 (27,8 %)	NE [NE; NE]	0,66 [0,30; 1,48]	0,3142
≥ 2	23/56 (41,1 %)	11,1 [3,0; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [2,1; NE]	1,87 [0,63; 5,50]	0,2475
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	17/42 (40,5 %)	11,1 [8,3; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,5; NE]	0,85 [0,35; 2,05]	0,7102
Weiblich	25/81 (30,9 %)	NE [7,7; NE]	6/36 (16,7 %)	NE [NE; NE]	1,35 [0,54; 3,35]	0,5200
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	3/9 (33,3 %)	NE [0,4; NE]	1/5 (20,0 %)	NE [1,9; NE]	1,26 [0,11; 13,92]	0,8508
metastasiert	39/114 (34,2 %)	13,5 [8,3; NE]	13/54 (24,1 %)	NE [NE; NE]	1,01 [0,53; 1,93]	0,9829
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	35/110 (31,8 %)	18,8 [8,9; NE]	13/56 (23,2 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,46; 1,74]	0,7372
Extrahepatisch	2/5 (40,0 %)	NE [0,3; NE]	1/1 (100 %)	1,5 [NE; NE]	0,51 [0,05; 5,74]	0,5826
unbekannt	5/8 (62,5 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	9/49 (18,4 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [1,9; NE]	0,93 [0,25; 3,55]	0,9187

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 1	33/74 (44,6 %)	8,9 [5,6; 13,5]	11/40 (27,5 %)	NE [NE; NE]	1,11 [0,55; 2,26]	0,7695
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	25/83 (30,1 %)	18,8 [8,9; NE]	10/38 (26,3 %)	NE [NE; NE]	0,80 [0,38; 1,71]	0,5697
Europa	17/33 (51,5 %)	8,3 [1,4; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [2,1; NE]	1,58 [0,51; 4,86]	0,4226
Asien	0/7 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	29/79 (36,7 %)	18,8 [7,0; NE]	8/34 (23,5 %)	NE [NE; NE]	1,26 [0,57; 2,81]	0,5659
≥ 65 Jahre	13/44 (29,5 %)	11,1 [7,7; NE]	6/25 (24,0 %)	NE [NE; NE]	0,66 [0,23; 1,92]	0,4453
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	20/67 (29,9 %)	33,2 [8,3; NE]	10/36 (27,8 %)	NE [NE; NE]	0,66 [0,30; 1,48]	0,3142
≥ 2	23/56 (41,1 %)	11,1 [3,0; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [2,1; NE]	1,87 [0,63; 5,50]	0,2475
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	17/42 (40,5 %)	11,1 [8,3; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,5; NE]	0,85 [0,35; 2,05]	0,7102
Weiblich	26/81 (32,1 %)	33,2 [7,7; NE]	6/36 (16,7 %)	NE [NE; NE]	1,35 [0,54; 3,35]	0,5200
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	3/9 (33,3 %)	NE [0,4; NE]	1/5 (20,0 %)	NE [1,9; NE]	1,26 [0,11; 13,92]	0,8508
metastasiert	40/114 (35,1 %)	13,5 [8,3; NE]	13/54 (24,1 %)	NE [NE; NE]	1,01 [0,53; 1,93]	0,9829
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	35/110 (31,8 %)	18,8 [8,9; NE]	13/56 (23,2 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,46; 1,74]	0,7372
Extrahepatisch	3/5 (60,0 %)	33,2 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	1,5 [NE; NE]	0,51 [0,05; 5,74]	0,5826

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
unbekannt	5/8 (62,5 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	10/49 (20,4 %)	33,2 [33,2; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [1,9; NE]	0,93 [0,25; 3,55]	0,9187
≥ 1	33/74 (44,6 %)	8,9 [5,6; 13,5]	11/40 (27,5 %)	NE [NE; NE]	1,11 [0,55; 2,26]	0,7695
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	26/83 (31,3 %)	18,8 [8,9; NE]	10/38 (26,3 %)	NE [NE; NE]	0,80 [0,38; 1,71]	0,5697
Europa	17/33 (51,5 %)	8,3 [1,4; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [2,1; NE]	1,58 [0,51; 4,86]	0,4226
Asien	0/7 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	29/79 (36,7 %)	18,8 [7,0; NE]	8/34 (23,5 %)	NE [NE; NE]	1,26 [0,57; 2,81]	0,5659
≥ 65 Jahre	14/44 (31,8 %)	11,1 [7,7; NE]	6/25 (24,0 %)	NE [NE; NE]	0,66 [0,23; 1,92]	0,4453
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p>						
<p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-9: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	25/67 (37,3 %)	8,3 [7,7; NE]	13/36 (36,1 %)	6,5 [2,6; NE]	0,73 [0,36; 1,47]	0,3721
≥ 2	30/54 (55,6 %)	2,8 [1,0; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,0; NE]	1,57 [0,72; 3,45]	0,2459
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	20/42 (47,6 %)	8,3 [1,0; NE]	10/23 (43,5 %)	NE [1,0; NE]	1,13 [0,53; 2,43]	0,7515
Weiblich	35/79 (44,3 %)	7,7 [2,8; NE]	11/36 (30,6 %)	6,5 [4,8; NE]	1,10 [0,55; 2,20]	0,7799
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	4/9 (44,4 %)	NE [0,4; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
metastasiert	51/112 (45,5 %)	7,7 [2,8; NE]	21/54 (38,9 %)	4,8 [1,9; NE]	0,93 [0,56; 1,57]	0,7958
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	46/108 (42,6 %)	8,3 [2,8; NE]	20/56 (35,7 %)	6,5 [2,6; NE]	0,99 [0,58; 1,69]	0,9682
Extrahepatisch	3/5 (60,0 %)	9,5 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,5 [NE; NE]	0,22 [0,01; 3,59]	0,2467
unbekannt	6/8 (75,0 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	14/48 (29,2 %)	NE [8,3; NE]	5/19 (26,3 %)	4,8 [1,9; NE]	0,68 [0,23; 1,98]	0,4712
≥ 1	41/73 (56,2 %)	1,9 [1,0; 8,3]	16/40 (40,0 %)	6,5 [1,4; NE]	1,35 [0,75; 2,42]	0,3062
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	36/82 (43,9 %)	7,7 [2,8; NE]	15/38 (39,5 %)	4,8 [1,9; NE]	0,89 [0,48; 1,64]	0,7018

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Europa	17/32 (53,1 %)	2,3 [1,0; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [1,6; NE]	2,10 [0,70; 6,28]	0,1739
Asien	2/7 (28,6 %)	NE [0,2; NE]	2/5 (40,0 %)	NE [0,5; NE]	0,42 [0,04; 4,65]	0,4651
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	41/78 (52,6 %)	3,7 [1,4; 9,5]	10/34 (29,4 %)	6,5 [4,8; NE]	1,66 [0,82; 3,33]	0,1502
≥ 65 Jahre	14/43 (32,6 %)	NE [3,2; NE]	11/25 (44,0 %)	2,6 [1,0; NE]	0,55 [0,24; 1,23]	0,1389
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	28/67 (41,8 %)	8,3 [5,6; NE]	14/36 (38,9 %)	6,5 [2,6; NE]	0,72 [0,37; 1,42]	0,3447
≥ 2	34/56 (60,7 %)	2,8 [1,0; 7,4]	8/23 (34,8 %)	NE [1,0; NE]	1,52 [0,70; 3,32]	0,2815
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	25/42 (59,5 %)	3,9 [1,0; 13,4]	11/23 (47,8 %)	NE [1,0; NE]	1,06 [0,51; 2,20]	0,8794
Weiblich	37/81 (45,7 %)	8,3 [3,0; NE]	11/36 (30,6 %)	6,5 [4,8; NE]	1,12 [0,56; 2,23]	0,7459
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	5/9 (55,6 %)	13,4 [0,4; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
metastasiert	57/114 (50,0 %)	7,4 [2,8; 10,8]	22/54 (40,7 %)	6,5 [1,9; NE]	0,91 [0,55; 1,51]	0,7021
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	53/110 (48,2 %)	7,7 [3,2; 13,5]	21/56 (37,5 %)	6,5 [2,6; NE]	0,96 [0,57; 1,62]	0,8792
Extrahepatisch	3/5 (60,0 %)	10,8 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,5 [NE; NE]	0,22 [0,01; 3,59]	0,2467
unbekannt	6/8 (75,0 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	15/49 (30,6 %)	NE [8,3; NE]	6/19 (31,6 %)	4,8 [1,9; NE]	0,58 [0,21; 1,59]	0,2861

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 1	47/74 (63,5 %)	2,8 [1,0; 5,6]	16/40 (40,0 %)	6,5 [1,6; NE]	1,37 [0,77; 2,44]	0,2836
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	41/83 (49,4 %)	7,7 [3,0; 13,4]	16/38 (42,1 %)	4,8 [1,6; NE]	0,81 [0,44; 1,48]	0,4890
Europa	19/33 (57,6 %)	2,8 [1,0; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [1,6; NE]	2,27 [0,77; 6,73]	0,1263
Asien	2/7 (28,6 %)	NE [0,2; NE]	2/5 (40,0 %)	NE [0,5; NE]	0,38 [0,03; 4,22]	0,4144
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	45/79 (57,0 %)	3,9 [1,9; 10,8]	11/34 (32,4 %)	6,5 [4,8; NE]	1,51 [0,77; 2,95]	0,2252
≥ 65 Jahre	17/44 (38,6 %)	8,9 [3,2; NE]	11/25 (44,0 %)	2,6 [1,4; NE]	0,57 [0,26; 1,28]	0,1675
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	29/67 (43,3 %)	8,3 [5,6; NE]	14/36 (38,9 %)	6,5 [2,6; NE]	0,72 [0,37; 1,42]	0,3447
≥ 2	34/56 (60,7 %)	2,8 [1,0; 7,4]	8/23 (34,8 %)	NE [1,0; NE]	1,52 [0,70; 3,32]	0,2815
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	25/42 (59,5 %)	3,9 [1,0; 13,4]	11/23 (47,8 %)	NE [1,0; NE]	1,06 [0,51; 2,20]	0,8794
Weiblich	38/81 (46,9 %)	8,3 [3,0; NE]	11/36 (30,6 %)	6,5 [4,8; NE]	1,12 [0,56; 2,23]	0,7459
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	5/9 (55,6 %)	13,4 [0,4; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
metastasiert	58/114 (50,9 %)	7,4 [2,8; 10,8]	22/54 (40,7 %)	6,5 [1,9; NE]	0,91 [0,55; 1,51]	0,7021
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	53/110 (48,2 %)	7,7 [3,2; 13,5]	21/56 (37,5 %)	6,5 [2,6; NE]	0,96 [0,57; 1,62]	0,8792
Extrahepatisch	4/5 (80,0 %)	10,8 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,5 [NE; NE]	0,22 [0,01; 3,59]	0,2467

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
unbekannt	6/8 (75,0 %)	1,2 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	16/49 (32,7 %)	35,2 [8,3; NE]	6/19 (31,6 %)	4,8 [1,9; NE]	0,58 [0,21; 1,59]	0,2861
≥ 1	47/74 (63,5 %)	2,8 [1,0; 5,6]	16/40 (40,0 %)	6,5 [1,6; NE]	1,37 [0,77; 2,44]	0,2836
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	42/83 (50,6 %)	7,7 [3,0; 13,4]	16/38 (42,1 %)	4,8 [1,6; NE]	0,81 [0,44; 1,48]	0,4890
Europa	19/33 (57,6 %)	2,8 [1,0; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [1,6; NE]	2,27 [0,77; 6,73]	0,1263
Asien	2/7 (28,6 %)	NE [0,2; NE]	2/5 (40,0 %)	NE [0,5; NE]	0,38 [0,03; 4,22]	0,4144
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	45/79 (57,0 %)	3,9 [1,9; 10,8]	11/34 (32,4 %)	6,5 [4,8; NE]	1,51 [0,77; 2,95]	0,2252
≥ 65 Jahre	18/44 (40,9 %)	8,9 [3,2; NE]	11/25 (44,0 %)	2,6 [1,4; NE]	0,57 [0,26; 1,28]	0,1675
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-10: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	20/67 (29,9 %)	NE [9,7; NE]	4/36 (11,1 %)	NE [5,5; NE]	2,28 [0,77; 6,74]	0,1236
≥ 2	15/54 (27,8 %)	NE [6,5; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [1,6; NE]	0,89 [0,34; 2,36]	0,8195
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	17/42 (40,5 %)	9,7 [1,9; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [1,6; NE]	1,81 [0,66; 4,97]	0,2383
Weiblich	18/79 (22,8 %)	NE [8,3; NE]	5/36 (13,9 %)	NE [5,5; NE]	1,30 [0,47; 3,53]	0,6105
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	1/9 (11,1 %)	NE [0,5; NE]	3/5 (60,0 %)	5,5 [1,0; NE]	0,14 [0,01; 1,39]	0,0532
metastasiert	34/112 (30,4 %)	NE [8,3; NE]	7/54 (13,0 %)	NE [NE; NE]	2,01 [0,88; 4,57]	0,0881
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	29/108 (26,9 %)	NE [8,3; NE]	10/56 (17,9 %)	NE [5,5; NE]	1,21 [0,58; 2,52]	0,6025
Extrahepatisch	1/5 (20,0 %)	NE [1,7; NE]	0/1 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
unbekannt	5/8 (62,5 %)	1,4 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	8/48 (16,7 %)	NE [NE; NE]	4/19 (21,1 %)	5,5 [NE; NE]	0,32 [0,08; 1,18]	0,0711
≥ 1	27/73 (37,0 %)	9,7 [2,1; NE]	6/40 (15,0 %)	NE [NE; NE]	2,52 [1,04; 6,12]	0,0332
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	26/82 (31,7 %)	NE [8,3; NE]	6/38 (15,8 %)	NE [NE; NE]	1,81 [0,74; 4,43]	0,1826
Europa	7/32 (21,9 %)	9,7 [9,7; NE]	4/16 (25,0 %)	5,5 [5,5; NE]	0,63 [0,18; 2,26]	0,4758

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Asien	2/7 (28,6 %)	NE [0,8; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	20/78 (25,6 %)	NE [9,7; NE]	7/34 (20,6 %)	NE [5,5; NE]	1,04 [0,44; 2,49]	0,9256
≥ 65 Jahre	15/43 (34,9 %)	8,3 [4,6; NE]	3/25 (12,0 %)	NE [NE; NE]	2,61 [0,74; 9,16]	0,1182
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	23/67 (34,3 %)	22,9 [9,7; NE]	4/36 (11,1 %)	NE [5,5; NE]	2,35 [0,80; 6,92]	0,1095
≥ 2	16/56 (28,6 %)	NE [8,3; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [1,4; NE]	0,71 [0,28; 1,77]	0,4515
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	18/42 (42,9 %)	9,7 [1,9; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [NE; NE]	1,77 [0,65; 4,85]	0,2591
Weiblich	21/81 (25,9 %)	NE [9,7; NE]	6/36 (16,7 %)	NE [5,5; NE]	1,06 [0,42; 2,71]	0,9022
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	2/9 (22,2 %)	NE [0,5; NE]	3/5 (60,0 %)	5,5 [1,0; NE]	0,12 [0,01; 1,29]	0,0439
metastasiert	37/114 (32,5 %)	22,9 [9,7; NE]	8/54 (14,8 %)	NE [NE; NE]	1,73 [0,79; 3,76]	0,1616
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	33/110 (30,0 %)	22,9 [9,7; NE]	11/56 (19,6 %)	NE [5,5; NE]	1,09 [0,54; 2,21]	0,8155
Extrahepatisch	1/5 (20,0 %)	NE [1,7; NE]	0/1 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
unbekannt	5/8 (62,5 %)	1,4 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	9/49 (18,4 %)	NE [NE; NE]	4/19 (21,1 %)	5,5 [NE; NE]	0,35 [0,09; 1,31]	0,1034
≥ 1	30/74 (40,5 %)	11,1 [2,9; NE]	7/40 (17,5 %)	NE [NE; NE]	2,08 [0,90; 4,79]	0,0747

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	28/83 (33,7 %)	22,9 [8,3; NE]	7/38 (18,4 %)	NE [NE; NE]	1,49 [0,64; 3,46]	0,3460
Europa	9/33 (27,3 %)	NE [6,5; NE]	4/16 (25,0 %)	5,5 [5,5; NE]	0,60 [0,17; 2,15]	0,4239
Asien	2/7 (28,6 %)	NE [0,8; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	22/79 (27,8 %)	22,9 [9,7; NE]	8/34 (23,5 %)	NE [5,5; NE]	0,88 [0,38; 2,02]	0,7622
≥ 65 Jahre	17/44 (38,6 %)	11,1 [4,6; NE]	3/25 (12,0 %)	NE [NE; NE]	2,55 [0,73; 8,96]	0,1274
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	23/67 (34,3 %)	22,9 [9,7; NE]	4/36 (11,1 %)	NE [5,5; NE]	2,35 [0,80; 6,92]	0,1095
≥ 2	16/56 (28,6 %)	NE [8,3; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [1,4; NE]	0,71 [0,28; 1,77]	0,4515
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	18/42 (42,9 %)	9,7 [1,9; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [NE; NE]	1,77 [0,65; 4,85]	0,2591
Weiblich	21/81 (25,9 %)	NE [9,7; NE]	6/36 (16,7 %)	NE [5,5; NE]	1,06 [0,42; 2,71]	0,9022
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	2/9 (22,2 %)	NE [0,5; NE]	3/5 (60,0 %)	5,5 [1,0; NE]	0,12 [0,01; 1,29]	0,0439
metastasiert	37/114 (32,5 %)	22,9 [9,7; NE]	8/54 (14,8 %)	NE [NE; NE]	1,73 [0,79; 3,76]	0,1616
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	33/110 (30,0 %)	22,9 [9,7; NE]	11/56 (19,6 %)	NE [5,5; NE]	1,09 [0,54; 2,21]	0,8155
Extrahepatisch	1/5 (20,0 %)	NE [1,7; NE]	0/1 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
unbekannt	5/8 (62,5 %)	1,4 [0,4; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	9/49 (18,4 %)	NE [NE; NE]	4/19 (21,1 %)	5,5 [NE; NE]	0,35 [0,09; 1,31]	0,1034
≥ 1	30/74 (40,5 %)	11,1 [2,9; NE]	7/40 (17,5 %)	NE [NE; NE]	2,08 [0,90; 4,79]	0,0747
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	28/83 (33,7 %)	NE [8,3; NE]	7/38 (18,4 %)	NE [NE; NE]	1,49 [0,64; 3,46]	0,3460
Europa	9/33 (27,3 %)	NE [6,5; NE]	4/16 (25,0 %)	5,5 [5,5; NE]	0,60 [0,17; 2,15]	0,4239
Asien	2/7 (28,6 %)	NE [0,8; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	22/79 (27,8 %)	22,9 [9,7; NE]	8/34 (23,5 %)	NE [5,5; NE]	0,88 [0,38; 2,02]	0,7622
≥ 65 Jahre	17/44 (38,6 %)	11,1 [4,6; NE]	3/25 (12,0 %)	NE [NE; NE]	2,55 [0,73; 8,96]	0,1274
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-11: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für PT Dyspnoe in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	6/67 (9,0 %)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6 %)	NE [NE; NE]	0,79 [0,15; 4,22]	0,7812
≥ 2	7/56 (12,5 %)	NE [12,0; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,1; NE]	0,18 [0,06; 0,57]	0,0011
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	4/42 (9,5 %)	NE [NE; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	0,38 [0,09; 1,62]	0,1747
Weiblich	9/81 (11,1 %)	NE [NE; NE]	6/36 (16,7 %)	NE [NE; NE]	0,30 [0,10; 0,93]	0,0281
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	0/9 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
metastasiert	13/114 (11,4 %)	NE [NE; NE]	10/54 (18,5 %)	NE [NE; NE]	0,31 [0,13; 0,76]	0,0070
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	11/110 (10,0 %)	NE [NE; NE]	10/56 (17,9 %)	NE [NE; NE]	0,31 [0,12; 0,77]	0,0083
Extrahepatisch	1/5 (20,0 %)	NE [9,3; NE]	0/1 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
unbekannt	1/8 (12,5 %)	NE [1,8; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	6/49 (12,2 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	0,73 [0,07; 7,22]	0,7885
≥ 1	7/74 (9,5 %)	NE [NE; NE]	9/40 (22,5 %)	NE [2,5; NE]	0,30 [0,11; 0,82]	0,0128

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	10/83 (12,0 %)	NE [NE; NE]	4/38 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,51 [0,15; 1,79]	0,2856
Europa	2/33 (6,1 %)	NE [NE; NE]	5/16 (31,3 %)	NE [1,1; NE]	0,16 [0,03; 0,82]	0,0121
Asien	1/7 (14,3 %)	NE [6,1; NE]	1/5 (20,0 %)	NE [0,2; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,2367
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	11/79 (13,9 %)	NE [12,0; NE]	5/34 (14,7 %)	NE [NE; NE]	0,54 [0,18; 1,66]	0,2776
≥ 65 Jahre	2/44 (4,5 %)	NE [NE; NE]	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,87]	0,0099
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	6/67 (9,0 %)	NE [NE; NE]	2/36 (5,6 %)	NE [NE; NE]	0,79 [0,15; 4,22]	0,7812
≥ 2	7/56 (12,5 %)	NE [12,0; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,1; NE]	0,18 [0,06; 0,57]	0,0011
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	4/42 (9,5 %)	NE [NE; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	0,38 [0,09; 1,62]	0,1747
Weiblich	9/81 (11,1 %)	NE [NE; NE]	6/36 (16,7 %)	NE [NE; NE]	0,30 [0,10; 0,93]	0,0281
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	0/9 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
metastasiert	13/114 (11,4 %)	NE [NE; NE]	10/54 (18,5 %)	NE [NE; NE]	0,31 [0,13; 0,76]	0,0070
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	11/110 (10,0 %)	NE [NE; NE]	10/56 (17,9 %)	NE [NE; NE]	0,31 [0,12; 0,77]	0,0083
Extrahepatisch	1/5 (20,0 %)	NE [9,3; NE]	0/1 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
unbekannt	1/8 (12,5 %)	NE [1,8; NE]	0/2 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0	6/49 (12,2 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	0,73 [0,07; 7,22]	0,7885
≥ 1	7/74 (9,5 %)	NE [NE; NE]	9/40 (22,5 %)	NE [2,5; NE]	0,30 [0,11; 0,82]	0,0128
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	10/83 (12,0 %)	NE [NE; NE]	4/38 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,51 [0,15; 1,79]	0,2856
Europa	2/33 (6,1 %)	NE [NE; NE]	5/16 (31,3 %)	NE [1,1; NE]	0,16 [0,03; 0,82]	0,0121
Asien	1/7 (14,3 %)	NE [6,1; NE]	1/5 (20,0 %)	NE [0,2; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,2367
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	11/79 (13,9 %)	NE [12,0; NE]	5/34 (14,7 %)	NE [NE; NE]	0,54 [0,18; 1,66]	0,2776
≥ 65 Jahre	2/44 (4,5 %)	NE [NE; NE]	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,87]	0,0099
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA</p>						